

**Untersuchungen einer Befilmungsmöglichkeit fester
Arzneiformen mit modifizierten Triglycerid-Dispersionen**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)**

**vorgelegt dem Rat der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Diplompharmazeut Apotheker Gernot Schaal
geboren am 21.04.1969 in Meißen**

Gutachter:

1. Prof. Dr. Rolf Daniels
2. Prof. Dr. Alfred Fahr
3. Prof. Dr. Martin A. Wahl

Tag der Doktorprüfung: 23. Dezember 2003

Tag der öffentlichen Verteidigung: 13. Februar 2004

Die vorliegende Arbeit entstand von Oktober 1998 bis Oktober 2003 am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Die Arbeit stand unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Kirsten Westesen und Herrn Prof. Dr. Alfred Fahr und wurde von Frau Prof. Dr. Kirsten Westesen und Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels, Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, fachlich betreut.

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. Kirsten Westesen für die Aufnahme an ihrem Lehrstuhl, die Zuweisung des interessanten Themas sowie für zahlreiche Diskussionen und wertvolle Anregungen.

Herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. Dres. h. c. Herbert Oelschläger für seinen persönlichen Einsatz in der Weiterführung der Arbeit nach dem Tod von Frau Prof. Dr. Kirsten Westesen.

Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels möchte ich sehr herzlich für die bereitwillige Übernahme der Betreuung der vorliegenden Arbeit, für hilfreiche Diskussionen und wertvolle Hinweise danken.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Alfred Fahr für sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit nach der Übernahme der Lehrstuhlleitung.

Mein Dank gilt allen derzeitigen und ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie, die auf die eine oder andere Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Alexander Mohn, für die erwiesene Unterstützung bei den Röntgenstrukturexperimenten und beim Bändigen der Produktionstechnik. Herrn Dr. Markus Drechsler und Frau Steffi Richter danke ich sehr für die Präparation von Proben und die Unterstützung durch elektronenmikroskopische Untersuchungen. Frau Dr. Barbara Schubert, Lehrstuhl für Pharmazeutische Biologie der Universität Jena, und Frau Angela Herre danke ich für die Unterstützung durch mikrobiologische Untersuchungen. Weiterhin möchte ich Frau Dr. Heike Bunjes und Herrn Dr. Tobias Unruh für die vielen wertvollen Diskussionen und Anregungen danken.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. habil. Reinhard Miller, Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenwissenschaften (D-Golm), für die Möglichkeit der Durchführung von Grenzflächenuntersuchungen in seiner Arbeitsgruppe. Frau Sabine Siegmund danke ich für die Einarbeitung in die Messmethode. Überdies danke ich Herrn Dr. habil. Reinhard Miller und Herrn Dr. Alexander V. Makievski, Sinterface Technologies (D-Berlin), für die wertvollen Diskussionen zu theoretischen Grundlagen der Messmethode.

Bei Herrn Brewer (Condea Chemie GmbH, D-Witten) möchte ich mich sehr für die Herstellung und Überlassung größerer Mengen an Dynasan 112 bedanken.

Herrn Dr. Michael Pieroth und den Mitarbeitern seiner Abteilung bei AWD.pharma GmbH & Co. KG (D-Dresden) danke ich herzlich für die Herstellung und Überlassung von Placebo-Kernen für Befilmungsversuche.

Der Firma Glatt GmbH (D-Binzen), insbesondere Herrn Dr. Norbert Pöllinger und Herrn Roger Schütz, danke ich für die Nutzungsmöglichkeit eines Wurster-Coaters sowie Herrn Michele Calvagna für dessen Unterstützung bei der Herstellung der Filmtabletten.

Der Firma Düsen-Schlick GmbH (D-Untersiemau) danke ich für die Leihgabe einer Zweistoffdüse.

Für die kostenlose Überlassung von Substanzen danke ich den Firmen Lipoid GmbH (D-Ludwigshafen), Clariant GmbH (D-Frankfurt), Kuraray Specialities Europe GmbH (D-Frankfurt), Quest International GmbH (D-Erfstadt) sowie Seppic S.A. (F-Paris).

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir in allen Situationen eine stete Unterstützung waren und dadurch entscheidend zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Symbole

1	Einführung	1
2	Einleitung	3
2.1	Befilmung fester Arzneimittel	3
2.1.1	Filmbildner	3
2.1.2	Befilmungssysteme	5
2.1.3	Filmbildungsmechanismen	6
2.1.4	Befilmungstechnik	7
2.2	Lipide als Überzugsmaterialien	9
2.3	Dispersionen unterkühlter Triglycerid-Schmelzen	11
2.3.1	Triglycerid-Dispersionen	11
2.3.2	Unterkühlte Schmelzen	12
3	Materialien und Methoden	14
3.1	Materialien	14
3.1.1	Trilaurin	14
3.1.2	Polyvinylalkohol (PVA)	14
3.1.3	Acetylierte Monoglyceride (Acetoglyceride)	14
3.1.4	Soja-Phospholipide	15
3.1.5	Sonstige Hilfsstoffe und Reagenzien	15
3.1.6	Sepifilm® LP 010	15
3.2	Herstellung der Dispersionen	16
3.2.1	Allgemeine Vorgehensweise	16
3.2.2	Homogenisatoren	17
3.2.2.1	MicronLab 70	17
3.2.2.2	Microfluidizer® M110 EH	17
3.2.3	Lagerung	19
3.3	Analytische Methoden	20
3.3.1	Partikelgrößenbestimmung	20
3.3.1.1	Photonenkorrelationspektroskopie	20
3.3.1.2	Laserdiffraktometrie	21
3.3.2	Thermoanalytische Verfahren	23
3.3.2.1	Dynamische Differenzkalorimetrie	23

3.3.2.2	Thermogravimetrie	24
3.3.3	Röntgendiffraktometrie	24
3.3.4	Mikroskopische Methoden.....	25
3.3.4.1	Licht- und Polarisationsmikroskopie.....	25
3.3.4.2	Transmissions-Elektronenmikroskopie.....	25
3.3.4.2.1	Kryo-Transmissions-Elektronenmikroskopie.....	25
3.3.4.2.2	Gefrierbruchtechnik.....	26
3.3.5	Analyse axialsymmetrischer Tropfenformen.....	26
3.3.6	Kapillarviskosimetrie.....	31
3.3.7	Dichtemessungen.....	32
3.3.8	Brechungsindex.....	33
3.3.9	Tablettencharakterisierung.....	33
3.4	Befilmungsversuche	34
3.4.1	Befilmungstechnik	34
3.4.1.1	Einfache Sprüheinrichtung	34
3.4.1.2	Wurster-Coating	34
3.4.2	Befilmung von festen Arzneiformen im Wurster-Coater.....	35
3.4.2.1	Placebo-Tabletten	35
3.4.2.2	Befilmungsrezeptur	35
3.4.2.3	Befilmungsprozess	35
3.4.2.4	Lagerstudien.....	36
4	Ergebnisse und Diskussion.....	39
4.1	Ausgangssituation	39
4.1.1	Auswahl von Trilaurin	39
4.1.2	Charakterisierung des Bulkmaterials.....	40
4.1.3	Dispersionen	45
4.1.3.1	Scherversuche	47
4.1.3.2	Filmbildungsverhalten	47
4.1.4	Schlussfolgerungen.....	50
4.2	Variation der Trilaurin-Konzentration	51
4.3	Untersuchungen zum Einsatz verschiedener Myvacet®-Typen als Matrixbildner	53
4.3.1	Mischungsversuche mit Trilaurin (Bulk).....	53
4.3.2	Dispersionen mit Myvacet®-Trilaurin-Mischungen.....	55

4.3.2.1	Dispersionen mit Myvacet® 5-07	55
4.3.2.2	Dispersionen mit Myvacet® 9-08	57
4.3.3	Schlussfolgerungen zum Einsatz von Myvacet®	58
4.4	Zusatz von Polyvinylalkohol - Verbesserung der Filmbildung.....	60
4.4.1	Zumischungen geringer PVA-Konzentrationen	60
4.4.2	Optimierung des PVA-Anteils in der Dispersion	62
4.5	Direkte Stabilisierung mit Phospholipid und Polyvinylalkohol in Kombination.....	66
4.6	Untersuchungen an der Grenzfläche Trilaurin-Wasser.....	74
4.6.1	Adsorption von Polymer an der Grenzfläche	74
4.6.2	Mechanische Belastbarkeit der polymerstabilisierten Grenzflächen....	81
4.7	Direkte Stabilisierung mit Polyvinylalkohol.....	85
4.7.1	Variation der Mowiol 3-83-Konzentration.....	85
4.7.2	Veränderungen in Abhängigkeit vom Homogenisierdruck und der Zyklenzahl.....	88
4.7.3	Reproduzierbarkeit der Herstellung	92
4.7.4	Einfluss unterschiedlicher Lagertemperaturen	94
4.7.5	Elektronenmikroskopische Untersuchungen	97
4.8	Maßstabsvergrößerung der Herstellung	102
4.9	Befilmungsversuche	106
4.9.1	Filmbildung direkt mit Mowiol stabilisierter Dispersionen.....	106
4.9.2	Untersuchungen zur Trocknungskinetik	109
4.9.3	Befilmung von Placebo-Kernen mit ausgewählter Rezeptur.....	113
4.9.3.1	Befilmungsbedingungen.....	113
4.9.3.2	Charakterisierung der Filmtabletten	115
4.9.3.3	Lagerstudien bei erhöhter Luftfeuchte.....	118
4.9.3.4	Vergleich mit Sepifilm® LP 010.....	121
5	Abschlussdiskussion.....	124
5.1	Auswahl eines Triglycerids	124
5.2	Charakterisierung von Dispersionen.....	125
5.3	Hochdruckhomogenisation	127
5.4	Rezepturoptimierung	128
5.5	Stabilität der Dispersionen.....	132
5.6	Filmbildung	133

6	Zusammenfassung und Ausblick.....	138
7	Literaturverzeichnis.....	141
8	Abbildungsverzeichnis.....	155
Anhang	A 1
A.1	Spezifikationen einiger chemischer Substanzen	A 1
A.2	Auflistung der hergestellten Systeme	A 4
A.3	Sprüheinrichtung und Sprühbedingungen	A 13
A.3.1	Geräte	A 13
A.3.1.1	Sprühdüse.....	A 13
A.3.1.2	Schlauchpumpe.....	A 13
A.3.1.3	Trommel	A 13
A.3.1.4	Trocknung	A 13
A.3.2	Sprühbedingungen	A 14
A.3.1.1	Herstellung freier Filme	A 14
A.3.1.2	Befilmung von Placebokernen.....	A 15
A.3.1.3	Tröpfchengrößen in Anhängigkeit vom Zerstäubungsdruck	A 15
A.4	Prozessprotokolle zur Befilmung von Placebo-Kernen	A 16
A.4.1	Befilmung mit Dynasan 112-Dispersion (Ch.-Nr. 0478/2003).....	A 16
A.4.2	Befilmung mit Dynasan 112-Dispersion (Ch.-Nr. 0479/2003).....	A 17
A.4.3	Befilmung mit Sepifilm® LP 010-Suspension (Ch.-Nr.0480/2003) 1 .	A 18
A.4.4	Befilmung mit Sepifilm® LP 010-Suspension (Ch.-Nr.0480/2003) 2 .	A 19

Lebenslauf

Abkürzungen und Symbole

% (m m ⁻¹)	Massenprozent
% (V V ⁻¹)	Volumenprozent
Ø	Durchmesser
ΔH	Schmelzwärme in J g ⁻¹
Abbr.	Abbruch
allg.	allgemein
App.	Apparat
CAC	kritische Aggregationskonzentration
CAS-Nr.	Registriernummer des 'Chemical Abstract Service'
Ch.	Charge
D 10 %	Partikelgröße bei 10 % einer Volumenverteilung
D 50 %	Partikelgröße bei 50 % einer Volumenverteilung
D 90 %	Partikelgröße bei 90 % einer Volumenverteilung
D 99 %	Partikelgröße bei 99 % einer Volumenverteilung
d	Partikeldurchmesser
DIN	Deutsches Institut für Normung e.V.
Disp.	Dispersion
Ed.	Editor / Editoren
et al.	und andere (et alii)
ger.	gereinigt
h	Stunde
H ₂ O	Wasser
Hrsg.	Herausgeber
Hrst.	Herstellung
i.d.R.	in der Regel
K	Kelvin
KF	Karl-Fischer-Titration
kons.	konserviert
konst.	konstant
Konz.	Konzentration
krist.	kristallin, kristallisiert
LD	Laserdiffraktometrie

Lös.	Lösung
LPC	Lysophosphatidylcholin
max.	maximal
MF	Microfluidizer®
Min	Minute
min.	minimal
Mod.	Modifikation
Mon.	Monat / Monate
NaGCh	Natriumglycocholat
NL	Nachlauf
p.a.	Reinheitsgrad; Gehalt > 99,9 % (m m ⁻¹)
PC	Personalcomputer
PCS	Photonenkorrelationsspektroskopie
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PI	Polydispersitätsindex
PIDS	Polarisation Intensity Differential Scattering
PolMik	Polarisationsmikroskopie
purris.	Reinheitsgrad; Gehalt > 98,5 % (m m ⁻¹)
rel. LF	relative Luftfeuchtigkeit
RT	Raumtemperatur
s, Sek	Sekunde
SAXS	Kleinwinkel-Röntgenstreuung (short angel X-ray scattering)
Smb.	Schmelzbereich
Smp.	Schmelzpunkt
Stck.	Stück
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
Temp.	Temperatur
U	Umdrehungen
Verh.	Verhältnis
VH	Vorhomogenisation
wässr.	wässrig
WAXS	Weitwinkel-Röntgenstreuung (wide angel X-ray scattering)
WR	Wölbungsradius
Z.	Zyklen

1 Einführung

Seit Mitte des vorigen Jahrhunderts verdrängt das Befilmen mit Polymeren immer mehr die klassische Zuckerdragierung. Dies ist darauf zurückzuführen, dass zum einen der Dragierprozess sehr zeitaufwendig ist und zum anderen die Überzüge zur Rissbildung neigen sowie empfindlich gegenüber Feuchtigkeit sind.

An erste Erfahrungen mit Naturstoffen wie Schellack, Zein und Gummi arabicum anknüpfend, setzte man zunehmend halb- und vollsynthetische Stoffe ein. Das Überziehen fester Arzneiformen wurde dadurch mit einem wesentlich geringeren Materialaufwand und in deutlich kürzeren Zeitabschnitten möglich. Durch die stetig wachsende Anzahl an potentiellen Filmbildnern eröffnete sich eine Fülle an Variationsmöglichkeiten zur Steuerung von Filmeigenschaften. Moderne Überzüge dienen nicht nur als Schutzhülle oder zur Geschmacksmaskierung, sondern werden bevorzugt zur Steuerung der Wirkstofffreigabe eingesetzt.

Polymere können als Lösungen, Dispersionen oder als Schmelze auf die zu überziehenden Arzneiformen aufgetragen werden. Zur Bildung wasserunlöslicher Überzüge wurden in der Vergangenheit häufig Rezepturen auf Basis organischer Lösungsmittel verwendet. Aufgrund ökologischer und ökonomischer Überlegungen gewannen wässrige Befilmungskonzepte immer mehr an Bedeutung. Dadurch setzte sich für wasserunlösliche Polymere die Form der kolloidalen Dispersion durch, deren Herstellung erfolgreich in den großtechnischen Maßstab überführt werden konnte [Osterwald 1985; Bauer et al. 1988; McGinity 1997].

Ziel dieser Arbeit war es, ein möglichst einfaches Befilmungskonzept für feste Arzneiformen auf der Basis wässriger Triglycerid-Nano-Dispersionen zu entwickeln. Als kostengünstige Alternative zu etablierten Befilmungsmöglichkeiten soll der Triglycerid-Überzug die Arzneiform vor dem Eindringen von Feuchtigkeit schützen. Darüber hinaus ist ein Einarbeiten von Wirkstoffen in den Überzug denkbar.

Den Ausgangspunkt für die Arbeit bilden von Westesen und Bunjes [1995], Bunjes et al. [1998] sowie Bunjes [1998] vorgestellte Triglycerid-Dispersionen. In diesen wässrigen Systemen liegt ein bei Raumtemperatur festes Lipid als unterkühlte Schmelze vor. Dieser Vorteil sollte für die Befilmung ausgenutzt werden. Im flüssigen Zustand kann das dispergierte Triglycerid auf der zu befilmenden Oberfläche

spreiten und während der anschließenden Verdunstung des Wassers einen kristallinen Lipidfilm ausbilden.

Die zentrale Aufgabe besteht in der Rezepturfindung. Verschiedene Triglyceride werden im Hinblick auf einen möglichen Einsatz als Filmbildner untersucht. Zur Verbesserung der mechanischen Widerstandsfähigkeit und Elastizität der Lipidüberzüge wird der Zusatz verschiedener makromolekularer Stoffe geprüft.

Neben der physiko-chemischen Charakterisierung der hergestellten Dispersionen ist zu klären, inwieweit deren Stabilität durch variierende Herstellungsbedingungen, Lagerzeit bzw. -temperatur beeinflusst wird. Als wichtige Parameter für diese Untersuchungen werden die mittlere Partikelgröße der Emulsionströpfchen, deren Größenverteilung sowie das thermische Verhalten der lipophilen Rezepturanteile herangezogen. Die Charakterisierung der Dispersionen erfolgt hauptsächlich mit Hilfe der Laserdiffraktometrie und der Dynamischen Differenzkalorimetrie.

Im Labormaßstab wird die grundsätzliche Eignung der entwickelten Systeme als Befilmungsrezeptur für feste Arzneiformen überprüft. Die entstandenen Filmtabletten werden charakterisiert und unter verschiedenen klimatischen Bedingungen gelagert. Dabei wird der Einfluss von Temperatur und erhöhter Luftfeuchtigkeit auf die Tabletteneigenschaften untersucht.

2 Einleitung

2.1 Befilmung fester Arzneimittel

Das Überziehen fester Arzneiformen fand seine erste Erwähnung in der frühen islamischen Literatur des 9. Jahrhunderts [Sonnecker et al. 1980]. Im Mittelalter wurde besonders in Frankreich das Umhüllen mit Honig und Zucker weiterentwickelt. Neben einer Kaschierung von unangenehmen Geschmack wurden Pillen zur Veredlung mit Silber- oder Goldüberzügen versehen [Osterwald 1985]. Nachdem im 18. Jahrhundert ein erstes modernes Verfahren etabliert und der Rohstoff zudem leichter zugänglich wurde, gewann das Dragieren mit Zucker stark an Bedeutung. Erst in den 50er Jahren des vorigen Jahrhunderts eröffnete sich mit dem Einsatz von Polymeren eine neue Ära für das Befilmen von Tabletten, Granulaten oder Pellets. So untersuchten Gans et al. [1954] den Einsatz von Polyethylenglykol (PEG) zur Befilmung von Tabletten. Ein erster magensaftlöslicher Überzug wurde 1954 realisiert [Ellis et al. 1986]. Die Verwendung wasserunlöslicher Polymere erfolgte zunächst auf Basis organischer Lösungsmittel. In den 70er Jahren fand jedoch ein Wechsel hin zu wässrigen Befilmungskonzepten statt. Ökologische und ökonomische Überlegungen waren Anstoß für diesen Wandel.

Durch die chemische Modifizierung bekannter Filmbildner und die Erschließung neuer Polymergruppen für die Befilmung, vergrößerte sich die Auswahlmöglichkeit stetig. Dadurch wurde für den Anwender eine immer präzisere Einstellung von Filmeigenschaften möglich. Neben einfachen Funktionen wie Erhöhung der Arzneimittelsicherheit durch farbliche Überzüge, Erhöhung der mechanischen Stabilität oder Schutz der Arzneiform vor Licht, Luft oder Feuchtigkeit, wurden der Schutz vor Verdauungssäften oder eine zeitliche bzw. örtliche Steuerung der Wirkstofffreisetzung realisierbar.

Aufgrund der wachsenden Bedeutung von Filmbildnern findet man heute zu vielen Vertretern dieser Stoffgruppe Monographien in den aktuellen Arzneibüchern (Tab. 1).

2.1.1 Filmbildner

Filmbildner lassen sich nach verschiedensten Gesichtspunkten systematisieren. Neben einer Zuordnung anhand der chemischen Grundstruktur (Derivate der

Cellulose oder Polyacrylsäure) oder aufgrund funktioneller Gruppen (z.B. Hydroxypropyl-, Methoxyl-, Phthalyl- oder Carboxymethyl-Gruppe), ist eine Einteilung in wasserlösliche, magensaftresistente und retardierende Systeme üblich. Die heute im pharmazeutischen Bereich gebräuchlichsten Filmbildner wurden in Tabelle 1 zusammengestellt.

wasserlösliche Filmbildner		
Carmellose-Na (CMC-Na) Carrageen	Aqualon [®] CMC 7L LustreClear [®]	PhEur, USP, JP USP
Hydroxyethylcellulose (HEC)	Natrosol [®] HEC 250L	PhEur, USP
Hydroxypropylcellulose (HPC)	Klucel [®] HPC EF	PhEur, USP
Hypromellose (HPMC)	Methocel [®] E, F, J, K	PhEur, USP, JP
Methylcellulose (MC)	Methocel [®] A	PhEur, USP, JP
Polyethylenoxide	Polyox [®]	USP
Polyvinylalkohol (PVA)	Instacoat II	PhEur, USP
Povidon (PVP)	Kollidon [®] 25, 30, 90 F	PhEur, USP, JP
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer	Kollidon [®] VA 64	
magensaftresistente Filmbildner		
Aminoalkylmethacrylat-Copolymer	Eudragit [®] E	
Carboxymethylethylcellulose (CMEC)	zu 70 % in Duodcell [®]	
Celluloseacetatphthalat (CAP)	Aquacoat [®] CPD	PhEur
Hypromellosephthalat (HPMCP)	ShinEtsu HPMCP	PhEur, JP
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymere	Eudragit [®] L, S; Kollicoat [®] MAE	PhEur, USP
Methylhydroxypropylcelluloseacetatsuccinat	ShinEtsu Aqoat	
Polyvinylacetatphthalat (PVAP)	Sureteric [®]	USP
Schellack	Opaglos [®]	PhEur, USP, JP
retardierende Filmbildner		
Celluloseacetatbutyrat	Eastman CAB	PhEur
Crospovidon	Kollidon [®] CL, CL-M	PhEur
Ethylcellulose (EC)	Surelease [®] ; Aquacoat [®] ECD	PhEur, USP
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymere	Eudragit [®] RL, RS, NE; Kollicoat [®] SR	PhEur, USP
Polyvinylpyrrolidon-Polyvinylacetat-Copolymer	Kollidon [®] SR	

Tab. 1: Filmbildner: chemische Bezeichnung; Markennamen; Arzneibücher mit Monographie des Stoffes (PhEur = Europäisches Arzneibuch 2002 / USP = U.S. Pharmacopeia 24 / JP = Japanese Pharmacopeia)[Europäisches Arzneibuch, 4. Ausgabe 2002; USP 24 2000; Kibbe 2000]

2.1.2 Befilmungssysteme

Die breite Palette an Filmbildnern mit unterschiedlichsten Eigenschaften erfordert verschiedene Strategien für den Befilmungsprozess. Während sich Xylit-Sorbit-Mischungen ohne weitere Zusätze aus der Schmelze auf Pellets oder Dragees auftragen lassen, wird bei der Verwendung anderer Filmbildner das Zusetzen von Hilfsstoffen notwendig.

Im einfachsten Fall werden die Überzugsmaterialien in Konzentrationen von 5 bis 15 % in Wasser gelöst (z.B. MC, PVP, CMC-Na). Darüber hinaus ist die Verwendung von Salzen anionischer Polymerisate möglich. Dabei werden Basen eingesetzt, die sich während des Befilmungsprozesses verflüchtigen [Frömming et al. 1981; Stafford 1982]. Für die Verarbeitung in Wasser unlöslicher Polymere wie z.B. Schellack, HPMCP oder EC, werden organische Lösungsmittel oder deren Gemische eingesetzt.

Um wasserunlösliche Filmbildner auch in einer wässrigen Rezeptur bereitstellen zu können, wurde eine Reihe von Verfahren erfolgreich umgesetzt [Bauer et al. 1988]:

Eine häufig genutzte Methode ist die Emulsionspolymerisation, bei der in Wasser emulgierte Monomere durch den Zusatz von Initiatoren (z.B. Peroxide) polymerisiert werden. Die entstehenden Latexteilchen weisen eine mittlere Größe von weniger als 200 nm auf. Diese Vorgehensweise wird unter anderem bei der Herstellung von Eudragit®-Produkten der Reihen L, S und NE realisiert.

Weiterhin ist es möglich, Polymere als organische Lösung in Wasser zu emulgieren. Anschließend wird die organische Phase abgedampft. Die entstehenden Produkte bezeichnet man als 'Pseudolatizes'. Auf diese Weise werden unter anderem die Ethylcellulose-Produkte Surelease® und Aquacoat® ECD erzeugt.

Die Schmelzen einiger Filmbildner lassen sich zudem ohne den Zusatz von Emulgatoren direkt in Wasser dispergieren. Als Beispiele für die so entstehenden latexartigen Systeme seien an dieser Stelle die Dispersionen der Eudragit®-Typen RL und RS erwähnt.

Fein vermahlene Filmbildner können auch direkt in einer wässrigen Lösung suspendiert vorliegen (Duodcell®).

Zur Komplettierung von Befilmungsrezepturen werden neben Lösungs- oder Dispersionsmitteln, Tensiden oder Basen noch weitere Hilfsstoffe zugesetzt. Dabei

handelt es sich vor allem um Weichmacher. Diese nichtflüchtigen, hochsiedenden Substanzen (z.B. Triethylcitrat, Glyceroltriacetat, Polyethylenglykol) schwächen die intermolekularen Kräfte der Filmbildner ab und erhöhen somit die Elastizität der Überzüge. Darüber hinaus kommen Trenn- und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum), Bindemittel, Geschmacksstoffe und Pigmente zum Einsatz.

2.1.3 Filmbildungsmechanismen

Je nach Art des Überzugsmaterials und Zusammensetzung der Befilmungsrezeptur kann man verschiedene Filmbildungsmechanismen unterscheiden:

In verdünnten Lösungen liegen Polymermoleküle als separierte, lockere Knäule vor (Sol-Zustand). Mit zunehmender Konzentration beginnen sich die Moleküle untereinander zu berühren. Erhöht man die Polymerkonzentration weiter, so entsteht eine Art Netzwerk sich durchdringender Makromoleküle - ein Gel [Hamley 2000]. Bei fortschreitender Trocknung bildet sich daraus letztendlich ein Film.

Bei wässrigen Polymerdispersionen kann die Filmbildung in vier Abschnitte unterteilt werden (Abb.1). Bei allmählicher Verdunstung des Wassers nähern sich die Latexpartikel einander an (A), bis sie sich in der Folge berühren (B). Durch den nun stärker werdenden Kapillardruck, beginnen sich die Partikel zu deformieren (C). Letztendlich kommt es zur Koaleszens der Partikel und ein einheitlicher Polymerfilm bildet sich aus (D) [Bindschaedler et al. 1983].

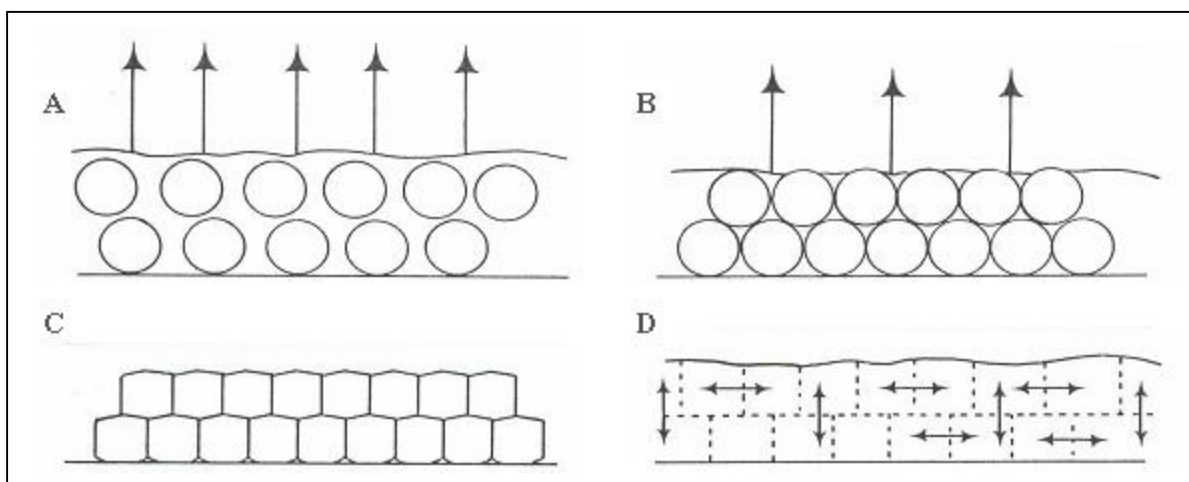


Abb. 1: Filmbildungsmechanismus bei wässrigen Polymerdispersionen [nach Hogan 1995]

Überzüge aus Latexsystemen sind nahezu porenfrei. Sie können sogar eine geringere Permeabilität aufweisen als Systeme gleicher Zusammensetzung, die aus organischen Lösungsmitteln gebildet werden [Osterwald et al. 1980; Kolbe et al. 1982; List et al. 1982].

Die Ausbildung eines rissfreien Films aus wässrigen Latexdispersionen erfordert eine sogenannte 'Mindestfilmbildungstemperatur' (MFT). Damit wird eine ausreichende Beweglichkeit der Makromoleküle sichergestellt, die für ein gegenseitiges Durchdringen unerlässlich ist. In der Regel wird bei Temperaturen von 10 bis 20 K oberhalb der MFT gearbeitet [DIN ISO 2115; Hogan 1995]. In enger Beziehung zur MFT steht die Glasübergangstemperatur (T_g). Sie gibt den Temperaturbereich an, in dem die translatorischen Bewegungen der Makromoleküle beim Abkühlen einer Polymerschmelze einfrieren. Das Polymer geht in einen glasartigen Zustand über [Plaats 1992].

Für eine Verfilmung von Polymersuspensionen ist ein Zusatz von ca. 30 % Weichmacher zur wässrigen Phase notwendig. Bei der Trocknung der Rezeptur konzentriert sich der Weichmacher auf und diffundiert allmählich in die gequollenen Polymerpartikel ein, die damit in einen Gel-Zustand überführt werden. Bei fortschreitender Trocknung bildet sich ein grobporiger Film aus [Osterwald et al. 1981]. Dieser Prozess, als Thermogelierung bezeichnet, wird z.B. zur Befilmung mit HPMCP oder den Eudragit[®]-Typen L100 und S100 genutzt.

2.1.4 Befilmungstechnik

Die Auswahl einer geeigneten Befilmungsapparatur und die Einstellung optimaler Prozessbedingungen richten sich nach der zu befilmenden Einlage sowie nach dem eingesetzten Filmbildner bzw. der Befilmungsrezeptur. Wichtige Faktoren sind in diesem Zusammenhang die Menge der Einlage, deren Abriebsfestigkeit, die MFT, die Temperaturempfindlichkeit von Wirk- und Hilfsstoffen, die Art des Lösungs- bzw. Dispersionsmittels sowie die aus der Rezeptur zu entfernende Flüssigkeitsmenge.

Im Laufe der Jahre haben sich zwei Verfahren zur Befilmung fester Arzneiformen durchgesetzt: das Dragierkesselverfahren und die Befilmung in der Wirbelschicht [Bauer et al. 1988; Cole 1995].

Der Einsatz von waagrecht rotierenden, perforierten Trommeln gilt heutzutage als Standard. Als Beispiele seien Driacoater, Accellacota und Glatt[®]-Coater GC aufgeführt. Bei allen drei Systemen wird durch die rotierende Trommel hindurch ein Luftstrom erzeugt.

Abbildung 2 zeigt Gerätetypen, die nach dem Wirbelschichtprinzip arbeiten. Das Befilmen von Pellets oder Granulaten ist in einfachen Wirbelschicht-Coatern möglich. Dabei strömt erwärmte Luft von unten in einen Zylinder ein und wirbelt das Gutbett auf. Die Flüssigkeit wird entweder in Richtung des Luftstromes (Bottom-Spray) oder entgegen desselben (Top-Spray) aufgesprüht (Abb. 2a).

Durch den Einbau eines sogenannten 'Wurster-Einsatzes' wird auch die Befilmung von Tabletten möglich. In einem zentral angeordneten Zylinder werden die Kerne durch einen starken Luftstrom nach oben befördert und gleichzeitig besprüht. In der Randzone sinken die langsam abtrocknenden Kerne wieder auf den Siebboden zurück und werden erneut in den aufsteigenden Luftstrom gezogen (Abb. 2b).

Neuere Entwicklungen arbeiten mit einem eingebauten Rotor. Die Luft strömt an einer sich drehenden Bodenplatte vorbei und versetzt das Gutbett in Rotation. Man benötigt dadurch einen deutlich geringeren Luftstrom. Die Sprühflüssigkeit wird seitlich eingebracht (Abb. 2c). Es entstehen wesentlich dichtere Überzüge.

Mit dem Kugelcoater[®] (Hüttlin GmbH, D-Steinen) wird der Industrie ein weiteres Fließbettgerät zur Verfügung gestellt. Der Luftstrom endet in einem kugelförmigen Behälter und erzeugt starke Verwirbelungen. Das Einsprühen der Befilmungsrezeptur erfolgt von unten in das fließende Gutbett. Durch das Anbringen schräg stehender Lamellen kurz über dem Boden des Gerätes, kann das Fließbett zusätzlich in Rotation versetzt werden.

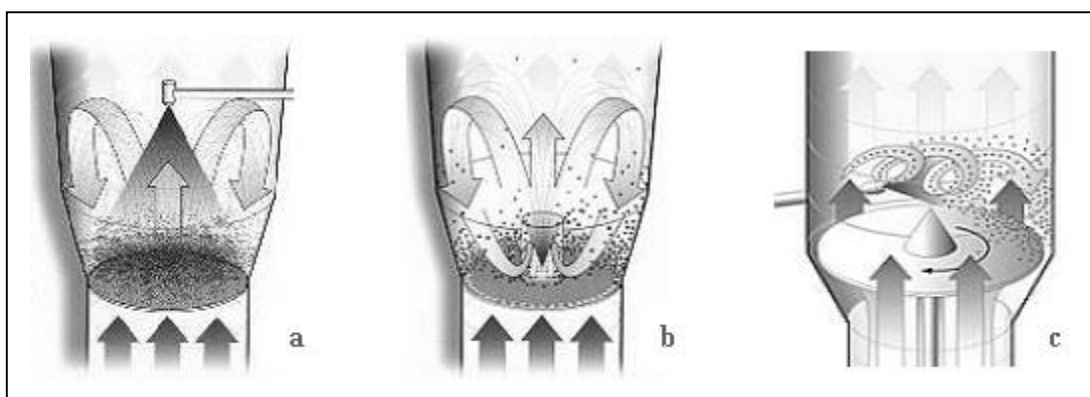


Abb. 2: Wirbelschicht-Coater: a) Top-Spray-Verfahren, b) Wurster-Einsatz, c) Rotor-Einsatz [nach Informationsmaterial der Firma Glatt Ingenieurtechnik GmbH]

Wichtige verfahrenstechnische Parameter bei allen Anlagen sind Gutbettmenge, Feuchte des Produktes bzw. von Zu- und Abluft, Sprühdrate, Zerstäubungsdruck sowie durchströmende Luftmenge. Besonders die Luftführung im Produktionsraum beeinflusst die Qualität der Überzüge erheblich [Mehta et al. 1986].

In den vorgestellten Gerätetypen wird die Befilmungsrezeptur mittels Ein-, Zwei- oder Dreistoffdüsen versprüht. Bei Einstoffdüsen wird die Flüssigkeit mit hohem Druck durch die Düse gepresst. Die Feinheit der entstehenden Tröpfchen hängt entscheidend vom angelegten Druck ab. Zweistoff- und Dreistoffdüsen kommen dagegen mit geringeren Drücken aus. Hier wird eine Flüssigkeit bzw. eine Mischung aus zwei Flüssigkeiten durch Pressluft stark beschleunigt und am Düsenausgang sehr fein zerstäubt.

Auch Schmelzen können in einfachen Wirbelschichtanlagen zur Befilmung fester Arzneiformen genutzt werden [Jozwiakowski et al. 1990; Barthelemy et al. 1999]. Darüber hinaus wurde eine Reihe spezieller Verfahren für die Verarbeitung geschmolzener Befilmungsrezepturen entwickelt. Einen Überblick über verschiedene Methoden geben Achanta et al. [1997].

2.2 Lipide als Überzugsmaterialien

Der Einsatz einfacher Lipide (Wachse, Fette und fette Öle) als Überzugsmaterial beschränkte sich bisher im wesentlichen auf den Lebensmittelbereich. In vielfältiger Variation wurden natürliche und synthetische Lipide zur Befilmung von Obst und Gemüse, Fisch, Fleisch oder Milchprodukten genutzt [Kester und Fennema 1986; Hernandez 1994; Shellhammer und Krochta 1997; Baldwin et al. 1997]. Diese Überzüge dienen unter anderem als Barrieren für Feuchtigkeit, Sauerstoff sowie flüchtige Aromen und ermöglichen neben einer verbesserten Haltbarkeit unter Umständen die Reduktion oder Vereinfachung des Verpackungsmaterials.

Das Befilmen erfolgte häufig direkt aus der Lipidschmelze durch Tauchen oder Versprühen in einem Kessel [Guilbert 1986]. Wegen der geringen mechanischen Widerstandsfähigkeit von Lipidfilmen, schlugen Kamper und Fennema [1984a, 1984b] die Befilmung in einer Doppelschicht aus Fettsäure und Hypromellose vor. In

jüngster Zeit wurden immer öfter wässrige Emulsionen oder Mikroemulsionen als Befilmungsrezepturen genutzt [Hernandez 1994; Baldwin et al. 1997].

Aus der Fülle der eingesetzten Lipidkomponenten seien an dieser Stelle Fettsäuren, Mono-, Di- und Triglyceride, acetylierte Mono- und Diglyceride, Bienenwachs sowie Carnaubawachs erwähnt. Diese Stoffe wurden durch die U.S.-Behörde 'Food and Drug Administration' für den Lebensmittelbereich zugelassen und im 'Code of Federal Regulations' veröffentlicht [CRF 21/172; CRF 21/184 1977].

Im pharmazeutischen Bereich spielt dagegen das Befilmen mit Lipiden nur eine untergeordnete Rolle. So befassten sich in den letzten Jahren nur wenige Publikationen mit dieser Thematik. Neben der Verwendung einer wässrigen Carnaubawachs-Emulsion [Walia et al. 1998] oder der Befilmung von Granulaten aus der Schmelze teilhydrierten Baumwollsamensöls [Jozwiakowski et al. 1990], beschäftigte man sich auch mit reinen Triglyceriden. So schlugen Gaudy et al. [1992] eine Befilmung mit Trilaurin aus einer organischen Lösung vor. Yoshitomi et al. [1992, 1993] entwickelten einen magensaftresistenten Überzug aus Triolein, Trilaurin und Ethylcellulose. Auch sie nutzten für die Herstellung der Befilmungsrezeptur organische Lösungsmittel.

Auch in einigen Patenten fand der Einsatz von Lipiden Erwähnung. So nutzten Suwa [1977], Kurihara et al. [1981], Tzeghai et al. [1988], Akiyama et al. [1992] sowie Douglas und Evans [1997] Glycerolfettsäureester unterschiedlicher Struktur in zum Teil sehr komplexen Rezepturen. Andere Gruppen arbeiteten mit Emulsionen von Fettsäuren oder Wachsen [Sharma et al. 1985; Bagaria et al. 1991; Joachim et al. 2002] oder befilmten Wirkstoffpartikel mit gehärtetem Sojabohnenöl [Asogawa et al. 1995]. Maesaki et al. [1998] nutzten mittelkettige Triglyceride als Weichmacher für einen Schellacküberzug und Ishibashi et al. [2000; 2001] kombinierten bekannte Filmbildner (HPC, Eudragit® L100) mit Stearinsäure. Eine interessante Technik schlug die Gruppe um Kakiguchi [2001] vor. Sie befilmten feste Arzneiformen mit Lipiden aus der Schmelze, setzten dieser aber Kristalle eines Lipids in β -Modifikation als Kristallisationskeime zu. Herauszuheben wäre an dieser Stelle die Arbeit von Maki et al. [2003]. Sie emulgierten eine Mischung aus Glycerolmono-, Glyceroltristearat und Talkum in Wasser und befilmten mit dieser Dispersion ein Vitamin C-Granulat.

Im vielfältigen Sortiment kommerzieller Befilmungsrezepturen findet man sehr wenige Produkte, die nur aus Lipiden bestehen bzw. nennenswerte Lipidzusätze enthalten.

So offeriert die Firma Gattefossé S.A. (F- Saint-Priest) Gemische von Mono-, Di- und Triglyceriden, welche mit Behensäure (Compritol® 888 ATO) bzw. mit Stearin- und Palmitinsäure (Precirol® ATO 5) verestert sind [Farah et al. 2001]. Die Befilmung erfolgt aus der Schmelze [Barthelemy et al. 1999]. Während Precirol® ATO 5 für die Kaschierung unangenehmen Geschmacks vorgeschlagen wird, kann mit Hilfe einer Compritol® 888 ATO - Befilmung die Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen verzögert werden. Darüber hinaus bietet das Unternehmen bereits überzogene Wirkstoffpartikel als Gattephen® (Paracetamol mit Precirol®) bzw. Gatteprine® (Acetylsalicylsäure mit Compritol®) zur Weiterverarbeitung an. Zur Herstellung wird mit GatteCoat® ein Befilmungsprozess genutzt, der ohne den Einsatz von Lösungsmitteln auskommt [Farah et al. 2002].

Die Firma Seppic S.A. (F-Paris) bietet dagegen zwei Produkte zur Befilmung an, denen jeweils eine Lipidkomponente (10 %) zugesetzt wurde. Diese Beimischungen fungieren als Weichmacher und verleihen den Überzügen mehr Elastizität. So enthält Sepifilm® SN neben Schellack und Polyvinylpyrrolidon auch acetylierte Monoglyceride und wird als ethanolische Lösung gehandelt. Zudem wird mit Sepifilm® LP 010 seit einigen Jahren eine Pulvermischung angeboten, welche als wässrige Suspension weiterverarbeitet werden kann [Branco und Malandain 1985, 1986]. Sie enthält neben HPMC und mikrokristalliner Cellulose auch Stearinsäure. Überzüge beider Befilmungsrezepturen sollen feste Arzneiformen vor Feuchtigkeit schützen.

2.3 Dispersionen unterkühlter Triglycerid-Schmelzen

2.3.1 Triglycerid-Dispersionen

Auf der Suche nach kolloidalen Trägersystemen für die parenterale Applikation von Wirkstoffen wurden in den letzten Jahren verschiedenste Konzepte verfolgt. Neben Lipidemulsionen [Collins-Gold et al. 1990] und Liposomen [Lasic 1993] wurde auch der Einsatz von Nanopartikeln vorgeschlagen [Lucks et al. 1992; Siekmann et al. 1992; Allémann et al. 1993].

Siekmann et al. [1992] stellten Lipid-Nanopartikel mittels Schmelzemulgierung unter Verwendung physiologisch verträglicher Emulgatoren (z.B. Phospholipide) her. Dazu erhitzen sie das Lipid auf ca. 10 K über dessen Schmelzpunkt und dispergieren das Phospholipid in der Schmelze, bis die Dispersion klar erschien. Die wässrige Phase wurde auf die gleiche Temperatur erwärmt, mit der lipophilen Phase vereinigt und mittels Ultra Turrax® oder Ultraschall kurz vordispersiert. Diese grobe Emulsion wurde anschließend unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators fertig-homogenisiert. Die direkt nach dem Herstellungsprozess noch flüssige lipophile Phase kristallisierte beim Abkühlen des Systems auf Raumtemperatur aus, sodass letztendlich eine Suspension vorlag.

Die gleiche Arbeitsgruppe beobachtete bei thermoanalytischen Untersuchungen von Triglyceriden, dass sich polymorphe Umwandlungen im dispergierten Zustand schneller vollzogen als bei der Bulkware [Siekmann et al. 1994]. Außerdem lagen die Schmelz- und Rekristallisationstemperaturen dispergierter Triglyceride im Vergleich zum Bulkmaterial bei niedrigeren Werten [Siekmann et al. 1994; Westesen et al. 1995; Bunjes et al. 1996].

Darüber hinaus stellten Westesen et al. [1995] fest, dass nach beschriebener Vorgehensweise hergestellte Trilaurin- und Trimyristin-Dispersionen beim Abkühlen auf Raumtemperatur keine Rekristallisation zeigten. Trilaurin-Emulsionen blieben sogar bei einer Lagertemperatur von ca. 10 °C über Monate stabil.

2.3.2 Unterkühlte Schmelzen

Kühlt man eine Schmelze kristallinen Materials ab, so setzt die Rekristallisation erst bei Temperaturen unterhalb des Schmelzpunktes ein. Diese Temperaturdifferenz ist ein Maß für die Unterkühlung eines Systems. Der Stoff liegt in einem thermodynamisch metastabilem Zustand vor.

Das Kristallwachstum erfolgt nur nach einer vorausgehenden Keimbildung, indem sich Atome oder Moleküle zu Aggregaten zusammenlagern. Die Triebkraft für die Bildung solcher Keime ist ein Gewinn an freier Energie. Während durch die Kondensation der Moleküle Energie frei wird, stellt die damit einhergehende Bildung von Grenzflächen einen Energieverlust für das Gesamtsystem dar. Die Aggregate sind erst stabil wenn sie eine bestimmte Größe erreicht haben. Neben der

homogenen Keimbildung, die nur bei hochreinen Systemen auftritt, unterscheidet man die heterogene Keimbildung. Die Bildung von Aggregaten wird an den Grenzflächen zu fremden Substraten (z.B. Verunreinigungen oder Gefäßwände) ausgelöst.

Theorien zu diesen Prozessen wurden von Turnbull und Fisher [1949] bzw. Turnbull [1950, 1952] und Dubey et al. [1996] entwickelt.

Walstra et al. [1975] untersuchten die Kristallisation von Milchfett im emulgierten Zustand. Die Keimbildungsrate veränderte sich in Abhängigkeit von der Temperatur. Unterhalb der Schmelztemperatur lag die Rate nahe Null. Ging die Unterkühlung über einen kritischen Wert hinaus, so stieg die Kristallisationsrate steil an.

Gegenüber dem geschmolzenen Bulkmaterial ließ sich die Schmelze von Milchfett im dispergierten Zustand stärker unterkühlen, da mit einer drastischen Volumenreduktion (Bulk → Emulsionstropfen) auch die Wahrscheinlichkeit einer heterogenen Keimbildung stark sinkt.

Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigten sich ausführlich mit der Unterkühlung von Triglycerid-Schmelzen [Phipps 1964; Simoneau et al. 1993; Zhao et al. 1994; Bunjes et al. 1996].

Für Untersuchungen zu diesem Themenbereich wurden verschiedenste analytische Methoden herangezogen. In den Anfängen wurde mit Dilatometer [Turnbull 1952] und Mikroskop [Phipps 1964] gearbeitet. Später kamen vor allem thermoanalytische Methoden [Siekman et al. 1994; Bunjes et al. 1996], NMR [Walstra et al. 1975; Simoneau et al. 1993; Westesen et al. 1997] und die Röntgendiffraktometrie [Walstra et al. 1975; Westesen et al. 1997] zur Anwendung.

3 Materialien und Methoden

3.1 Materialien

Alle verwendeten Substanzen wurden wie vom Hersteller bezogen ohne weitere Aufbereitung eingesetzt. Aus dem Fehlen eines Hinweises auf ein eingetragenes Warenzeichen kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

3.1.1 Trilaurin*

Handelsbezeichnung: Dynasan 112 (Condea Chemie GmbH, D-Witten). Als Ausgangsprodukt für die Veresterung wurde Laurinsäure 99,0 % (m m⁻¹) eingesetzt. Das entstandene Produkt enthält 99,3 % (m m⁻¹) Triglycerid. Damit beträgt der Trilaurin-Anteil 96,3 % (m m⁻¹). Die Hydroxylzahl für das Produkt liegt bei 0,65. Das Molekulargewicht beträgt 639,0 mol g⁻¹ (C₃₉H₇₄O₆).

3.1.2 Polyvinylalkohol (PVA)

Es wurden PVA-Typen unterschiedlichen Molekulargewichtes von verschiedenen Herstellern eingesetzt: Polyvinylalkohol 22000; Polyvinylalkohol 49000 (Fluka Chemie AG, CH-Buchs); Mowiol 3-83 (Clariant GmbH, D-Frankfurt; Kuraray Specialities Europe GmbH, D-Frankfurt). Die Spezifikationen der verwendeten Chargen sind im Anhang A.1 zusammengestellt.

3.1.3 Acetylierte Monoglyceride (Acetoglyceride)

Drei verschiedene Typen acetylierter Glyceride mit der Handelsbezeichnung Myvacet[®] (Quest International, US-Rochester) wurden verwendet. Die Myvacet[®]-Typen 5-07 und 7-07 (Mono- und Diglyceride) wurden aus nicht näher spezifiziertem hydriertem Pflanzenöl, der Typ 9-08 (Monoglyceride) aus hydriertem Kokosnussöl gewonnen. Die Spezifikationen der einzelnen Myvacet[®]-Typen sind im Anhang A.1 aufgeführt.

* Für die Herstellung und Überlassung bedanke ich mich bei Herrn Brewer, Condea Chemie GmbH, D-Witten.

3.1.4 Soja-Phospholipide

In der vorliegenden Arbeit kamen verschiedene Chargen von Soja-Phospholipiden unterschiedlicher Reinheit zum Einsatz: Lipoid S 75; Lipoid S 100 (Lipoid GmbH, D-Ludwigshafen). Die Spezifikationen der Produkte sind im Anhang A.1 zusammengefasst.

3.1.5 Sonstige Hilfsstoffe und Reagenzien

Stearinsäure puriss. p.a.; Methyl 4-hydroxybenzoat; Propyl 4-hydroxybenzoat (alle: Fluka Chemie GmbH, CH-Buchs), Natriumglycocholat (Sigma, USA-St.Louis), Thiomersal (Synopharm GmbH & Co. KG, D-Barsbüttel), Glycerol (Solvay Elektrolysespezialitäten GmbH, D-Rheinberg), Tablettose[®] 80 (Meggler GmbH, D-Wasserburg), Maisstärke (Roquette GmbH, D-Frankfurt), Magnesiumstearat MF-2V (Nordmann, Rassmann GmbH & Co., D-Hamburg), Magnesiumstearat Ph. Eur. (Dr. Paul Lohmann GmbH KG, D-Emmerthal), Pharsil N 20 (Wacker-Chemie GmbH, D-München), Aerosil[®] 200 (Degussa AG, D-Frankfurt), Ludipress[®] (BASF AG, D-Ludwigshafen), Natriumchlorid p.a. (Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe).

Das verwendete gereinigte Wasser wurde mit den am Lehrstuhl vorhandenen Wasseraufbereitungsanlagen gewonnen. Zum einen kam eine Anlage von Millipore S.A. (F-Molsheim) zum Einsatz. Hier wird das Wasser mittels Umkehrosmose und Filtration aufbereitet. Zum anderen befindet sich am Lehrstuhl eine Anlage zur Herstellung von Wasser für Injektionszwecke. Hier kann gereinigtes Wasser entnommen werden, nachdem das Trinkwasser durch einen Mischbett-Ionenaustauscher, verschiedene Filterstufen und eine Umkehrosmoseanlage aufgereinigt wurde.

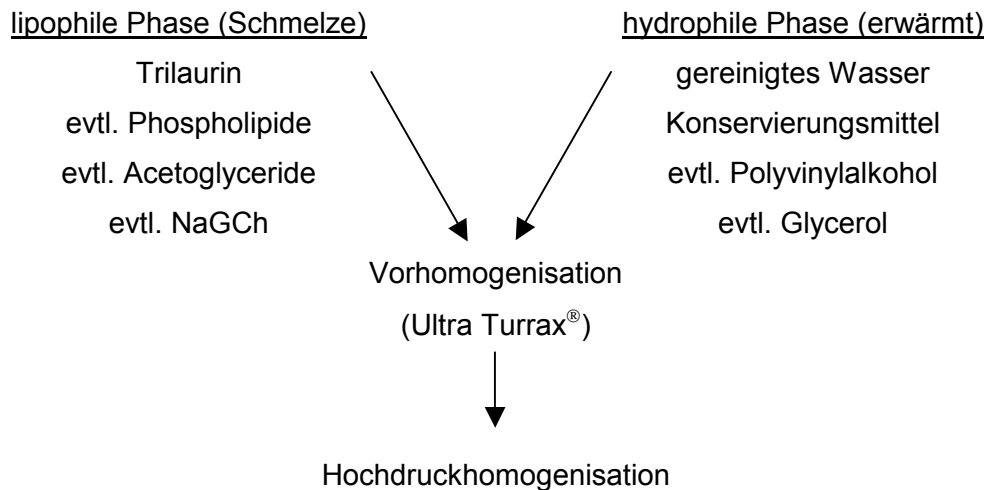
3.1.6 Sepifilm[®] LP 010

Das Produkt wird von der Firma Seppic S.A. (F-Paris) zur Befilmung fester Arzneiformen angeboten. Es handelt sich um ein Pulvergemisch aus Stearinsäure (8,0 - 12,0 %), mikrokristalliner Cellulose und Hypromellose. Zur Herstellung einer Befilmungsrezeptur wird das Pulver mindestens 30 Minuten unter Rühren in Wasser dispergiert (10 - 15 %ig).

3.2 Herstellung der Dispersionen

3.2.1 Allgemeine Vorgehensweise

Die Herstellung der Dispersionen lehnte sich an ein von Bunjes, Westesen und Koch [1996] vorgestelltes Verfahren an. Prinzipiell wurde nach folgendem Schema vorgegangen:



Trilaurin wurde bei 60 bis 80 °C geschmolzen. Falls Phospholipid und Natriumglycocholat zum Einsatz kamen, wurden diese unter Rühren in der Trilaurin-Schmelze dispergiert, bis die Mischung klar erschien. In gleicher Weise wurde Natriumglycocholat (NaGCh) eingearbeitet. Zur Herstellung der wässrigen Phase wurde gereinigtes Wasser zunächst konserviert. Dazu wurden 0,2 % einer Mischung aus einem Teil Propyl 4-hydroxybenzoat und drei Teilen Methyl 4-hydroxybenzoat verwendet. Einigen Systemen wurde zusätzlich 2,25 % Glycerol beigemengt. Kam in den Systemen Polyvinylalkohol zum Einsatz, wurde dieser im konservierten Wasser unter starkem Erhitzen (70 bis 90 °C) eingearbeitet, bis die Mischung klar erschien. Die abgewogene Menge lipophile Phase wurde in einem vortemperierten Becherglas vorgelegt und die auf gleiche Temperatur gebrachte hydrophile Phase zugewogen. Mit Hilfe eines Ultra Turrax® (IKA, D-Staufen) wurde die entstandene Mischung zu einer groben Dispersion vorhomogenisiert. Bei Ansätzen von 40 bzw. 70 ml wurde ein Dispergierstab vom Typ S25N-10G mit einer Geschwindigkeit von maximal 25000 U min^{-1} , bei Ansätzen ab 100 ml ein Dispergierwerkzeug vom Typ S25N-18G (IKA, D-Staufen) mit 8000 U min^{-1} genutzt. Um das Auskristallisieren des Trilaurins

während dessen Verarbeitung zu vermeiden, wurde der Dispergierstab vortemperiert ($T > 60\text{ °C}$).

3.2.2 Homogenisatoren

Für die Feinhomogenisierung der entstandenen groben Dispersionen kamen Hochdruckhomogenisatoren mit unterschiedlichen Arbeitsprinzipien zum Einsatz.

3.2.2.1 MicronLab 70

Kleine Ansätze (40 oder 70 ml) wurden mit Hilfe eines MicronLab 70 (APV-Gaulin, D-Berlin) hergestellt. Mit diesem Kolben-Spalt-Homogenisator wurde bei Drücken von 30 bis 80 MPa gearbeitet. Das Gerät ließ nur eine diskontinuierliche Arbeitsweise zu. Das bedeutete, dass für einen neuen Homogenisierzyklus die Rezeptur aus dem System entfernt und erneut zugeführt werden musste. Dadurch verzögerte sich die Herstellung deutlich und eine ausreichende Temperierung der produktberührenden Teile war essenziell, um ein Abkühlen und damit die Kristallisation des Trilaurins während der Homogenisation zu verhindern. Zunächst erfolgte die Temperierung der Edelstahlteile in einem Trockenschrank (WTB Binder Labortechnik GmbH, D-Tuttlingen) bei 60 °C über mindesten 30 Minuten. Effizienter war eine Temperierung im Wasserbad (Einstellung 80 °C). Damit wurde sichergestellt, dass die Rezeptur auch nach einer längeren Herstellungszeit (zirka 15 Minuten bei 5 Zyklen) nicht unter 50 °C abkühlte. Die fertigen Rezepturen wurden sofort in Injektionsfläschchen (Rollrand-Vials) aus Borosilikatglas eingefüllt, mit Butyl-Stopfen verschlossen und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Dabei wurden die Vials mehrmals umgeschwenkt, um eine Kondensation von Wasser an der inneren Gefäßwand zu vermeiden. Wenn nichts anderes erwähnt wird, wurden die Rezepturen zur Reduktion des entstandenen Schaums ca. 5 Minuten im Ultraschallbad (Sonorex RK31, Bandelin electronic, D-Berlin) behandelt.

3.2.2.2 Microfluidizer® M110 EH

Ansätze im Liter-Maßstab wurden mit dem Microfluidizer® M110 EH (Microfluidics® Inc., USA-Newton) fertig gestellt. Die Homogenisation erfolgte hier mit Hilfe von Interaktionskammern vom Y-Typ. Der durch Druck in den Leitungen geförderte

Rezepturstrang wird in ihnen aufgeteilt und in zwei Mikrokanälen auf extrem hohe Geschwindigkeiten beschleunigt. Die beiden Strahlen treffen in dem zentralen Kreuzungsbereich der Kammer aufeinander. Durch die entstehenden Scher-, Kavitations- und Turbulenzkräfte werden die Dispersionströpfchen stark zerkleinert. Zwei verschiedene Ausfertigungen von diesem Kammer-Typ standen zur Verfügung: das Modell 5158 für geringe sowie das Modell 4158 für höhere Viskositäten der zu homogenisierenden Zubereitung. Zudem bestand die Möglichkeit, eine zusätzliche Kammer vom Z-Typ (Modell 4112) nachzuschalten. In ihr wird der Flüssigkeitsstrahl durch eine Z-förmige Struktur geführt. Dadurch kann sich der Druckabfall auf zwei Kammern verteilen und die eigentliche Interaktionskammer wird geschont. Weiterhin begünstigt die starke Verwirbelung in der Z-Struktur die rasche Stabilisierung der entstandenen Tröpfchen durch die grenzflächenaktiven Substanzen.

Über ein extern angeschlossenes Wasserbad ($T = 80\text{ °C}$) wurden produktführende Leitungen innerhalb des Homogenisators temperiert. Der Vorratsbehälter wurde mit Hilfe eines Heizbandes (HBSI, mit Temperaturregler HAT 30 und Temperaturfühler PT100, Carl Roth GmbH & Co. KG, D-Karlsruhe) auf 70 °C erwärmt. Vor Beginn der Homogenisation wurde das System jeweils mehrmals mit ca. 80 °C heißem Wasser vorgespült. Während der Homogenisation erhitzen sich die freiliegenden Kammern und Leitungen durch den hohen Energieeintrag stark, sodass diese nicht besonders isoliert werden mussten. Mit all diesen Maßnahmen wurde sichergestellt, dass die Mischung während des Homogenisationsprozesses nicht unter 60 °C abkühlte.

Dispersionen mit einer Menge bis zu 1000 g konnten auf diese Weise hergestellt werden. Dabei wurde mit Drücken von 30 bis 80 MPa gearbeitet. Je nach sich verändernder Viskosität, wurden die Rezepturen in 2 bis 5 Zyklen homogenisiert. Neben einer diskontinuierlichen Arbeitsweise konnte durch das direkte Zurückführen des homogenisierten Produktes in den Vorratsbehälter der Homogenisationsprozess auch kontinuierlich gestaltet werden. Bedingt durch die während der Homogenisation ansteigende Viskosität der Rezeptur und eine damit verbundene Verlangsamung der Hubfrequenz wurde dazu übergegangen, den Herstellungsprozess nicht über die Zeit sondern über die Hubzahl der Kolbenpumpe zu steuern.

Eine Übersicht über die genaue Zusammensetzung und Bezeichnung der einzelnen Rezepturen befindet sich im Anhang A.2.

3.2.3 Lagerung

Die hergestellten Dispersionen wurden in der Regel bei 23 °C in einem Klimaschrank KBF (WTB Binder Labortechnik GmbH, D-Tuttlingen) gelagert. Davon abweichende Lagertemperaturen wurden in Thermostaten (Julabo, D-Seelbach) realisiert. Dazu wurden die dicht verschlossenen Vials wasserdicht verpackt und in die Kühlflüssigkeit der Thermostaten eingebracht. Die eingestellten Temperaturen wurden mit Hilfe eines Thermometers in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Zur Vermessung wurden alle Proben jeweils einer Lagerstudie der Kühlflüssigkeit entnommen und im Anschluss an die Messung gemeinsam wieder in den Thermostaten eingebracht. Somit wurde sichergestellt, dass die Proben unter vergleichbaren Bedingungen gelagert wurden.

3.3 Analytische Methoden

3.3.1 Partikelgrößenbestimmung

Um die Stabilität disperser Systeme beurteilen zu können, ist neben einer optischen Kontrolle im Hinblick auf Sedimentation und Aufräumung die Charakterisierung der Systeme bezüglich ihrer physikalischen Eigenschaften essentiell.

Die Stabilität disperser, kolloidaler Systeme wird dadurch bestimmt, inwieweit es gelingt, die Grenzflächen der einzelnen Partikel gegeneinander abzuschirmen und damit das Ausmaß einer auftretenden Aggregation und Koaleszens dieser Strukturen zu vermindern. Über die Erfassung der Partikelgrößen während der Lagerung der Dispersionen ist es möglich, Aussagen über die Effektivität dieser Grenzflächenstabilisierung zu treffen.

Neben der Lichtmikroskopie, mit deren Hilfe man Größen bis in den unteren μm -Bereich bestimmen kann, kamen die Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) und die Laserdiffraktometrie (LD) zum Einsatz. Die angeführten Streulichtverfahren wurden wegen einer einfachen Probenaufbereitung und guten Reproduzierbarkeit zur Routineuntersuchung größerer Probenzahlen herangezogen.

3.3.1.1 Photonenkorrelationspektroskopie

Bei der Photonenkorrelationsspektroskopie, die auch als quasielastische (QELS) oder dynamische Lichtstreuung (DLS) bezeichnet wird, misst man die Veränderung der winkelabhängigen Streulichtintensität in verdünnten dispersen Systemen [Finsy 1994]. Durch die Bewegung der dispergierten Partikel in der kontinuierlichen Phase verändert sich das Spektrum des eingestrahltten Lichtes, als Funktion der Frequenz (ω), von einem einzelnen, scharfen Signal (ω_0) hin zu einem komplexen Spektrum. In Abhängigkeit von der Geschwindigkeit des Partikels und dem Streulichtvektor verändert sich beim gestreuten Licht die Frequenz durch den (optischen) Dopplereffekt leicht ($\omega = \omega_0 + \Delta\omega$). Das detektierte Spektrum stellt somit eine Überlagerung positiver und negativer Frequenzänderungen dar. Mit Hilfe eines Korrelators wird daraus eine sogenannte Autokorrelationsfunktion errechnet, an die mit Hilfe der Kummulanten-Analyse eine theoretische Korrelationsfunktion $g(\tau)$ angepasst wird:

$$g(\tau) = e^{-2DK^2\tau}$$

$g(\tau)$	Korrelationsfunktion
τ	Verzögerungszeit
D	Diffusionskonstante
K	Betrag des Streulichtvektors

Aus dem Diffusionskoeffizienten lässt sich über die Stokes-Einstein-Beziehung der mittlere Teilchenradius (z-average) berechnen. Er stellt den hydrodynamischen Durchmesser äquivalenter, kugelförmiger Partikel dar. Die Abweichung der Autokorrelationsfunktion von der angepassten Funktion $g(\tau)$ wird mit dem Polydispersitätsindex (PI) als Maß für die Breite der Größenverteilung angegeben [Müller und Schuhmann 1996].

Die Messungen wurden an einem Zetaplus (Brookhaven Instruments, USA-Holtville) durchgeführt. Die Proben wurden mit demineralisiertem Wasser so verdünnt, dass die mittlere Zählrate ca. 110000 Impulse pro Sekunde betrug. Unter diesen Bedingungen wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der Konzentration der Probe und der Zählrate sichergestellt. Eine Verfälschung der Ergebnisse durch Mehrfachstreuungen an dispersen Partikeln konnte damit ausgeschlossen werden. Der eingesetzte Laser hatte eine Wellenlänge von 677 nm und das Streulicht wurde unter einem Winkel von 90 ° detektiert. Die aufbereiteten Proben wurden vor jeder Messung ausreichend temperiert und anschließend bei 25 °C in 7 Einzelmessungen zwischen 3 und 5 Minuten vermessen. Auf diese Weise können Partikelgrößen zwischen 2 nm und 2 µm analysiert werden. Neben dem sogenannten z-average (mittlerer Durchmesser) wird der Polydispersitätsindex angegeben. Werte zwischen 0,02 und 0,08 stehen dabei laut den Technischen Informationen des Herstellers für eine enge Verteilung.

3.3.1.2 Laserdiffraktometrie

Das verwendete Messsystem LS 230 - Small Volume Module (Coulter Corp., USA-Miami, Florida) nutzt Laserlicht der Wellenlänge 750 nm zur Beugungsanalyse von Partikeln im Größenbereich zwischen 0,4 und 3500 µm. Durch drei, in verschiedenen Winkeln angeordnete Fotodiodendetektoren werden Intensitäten für kleine, mittlere und große Beugungswinkel erfasst. Die Auswertung erfolgte nach der Mie-Theorie,

da der Mie-Parameter ($\alpha = 2\pi r \cdot \lambda^{-1}$), determiniert durch den Partikelradius (r) und die Wellenlänge des Lichts (λ), größer als 0,5 war.

Durch den Einsatz der PIDS-Technologie (Polarisation Intensity Differential Scattering) war es möglich, den Messbereich für kleinste Teilchen bis unter $0,1 \mu\text{m}$ auszuweiten [Müller, Mehnert und Hildebrand 1997; Technische Information des Herstellers].

Die Proben wurden in demineralisiertem Wasser verdünnt und in jeweils 8 Läufen à 120 Sekunden vermessen. Als Brechungsindizes wurden für Wasser 1,332 und für die disperse Phase 1,45 (realer Anteil) und 0 (imaginärer Anteil) verwendet. Zur Auswertung (Software-Version 2.05; optisches Modell für Emulsionen; Annahme eines Formfaktors von 1) wurde, wenn nichts anderes erwähnt, eine Mittelwertskurve (Volumenverteilung) aus den 8 Läufen erzeugt und die charakteristischen Parameter (arithmetischer Mittel-, Median- und Modalwert sowie verschiedene D %-Werte) abgelesen. Deren Berechnung erfolgte auf der Grundlage einer logarithmischen Normalverteilung.

Bei der Befüllung der Messzelle wurde darauf geachtet, dass sich der absorbierte Anteil des Laserlichtes zwischen 8 und 12 %, bei Messungen mit der PIDS-Technologie zwischen 45 und 55 % befand. Bei der Untersuchung polymerhaltiger Proben musste wegen starker Blasenbildung auf das Rühren der dispergierten Probe während der Messung verzichtet werden.

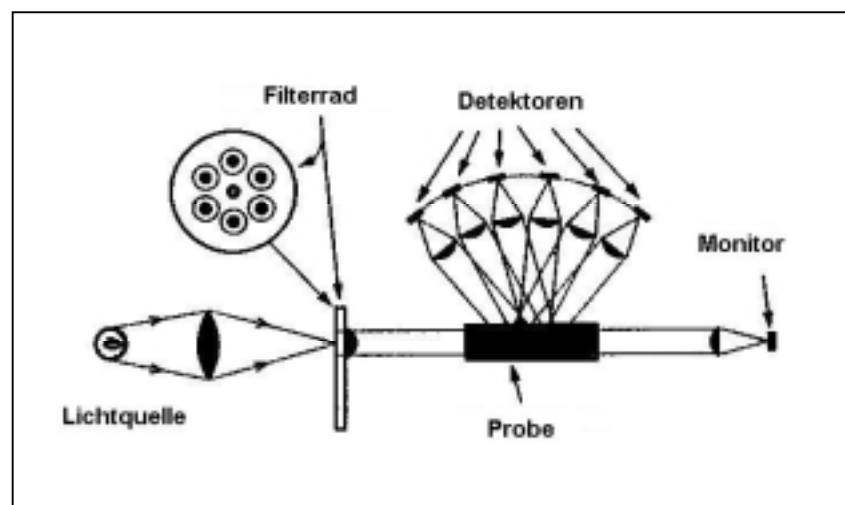


Abb. 3: Schematische Darstellung eines PIDS-Systems [modifiziert nach Müller et al. 1997].

3.3.2 Thermoanalytische Verfahren

3.3.2.1 Dynamische Differenzkalorimetrie

Die Untersuchungen thermischer Übergänge wurden mit einem Pyris 1 DSC (Perkin Elmer, D-Rodgau-Jügesheim) durchgeführt. Dieses leistungskompensierte Differenz-Kalorimeter war mit einer Kühleinrichtung ausgerüstet, die so eingestellt war, dass die Temperatur des Kühlblocks bei den Messungen zwischen -52 und -47 °C lag. Somit konnten Messtemperaturen bis zu -15 °C realisiert werden [Burger 1982; Hemminger und Cammenge 1989a; DIN 51004 1994, DIN 51005 1993].

Die Proben wurden in kaltverschweißten Aluminiumtiegeln (Perkin Elmer, D-Rodgau-Jügesheim) gegen einen Leertiegel gleichen Typs als Referenz vermessen. Für die Analysen wurden etwa 5 - 15 mg Dispersion bzw. etwa 1 - 10 mg Feststoffe genau eingewogen. So weit nicht anders angegeben, betrug die Scanrate 10 K min⁻¹. Zur Abschätzung von kristallisierten Anteilen in den Proben wurde an ein Aufheizen der Probe eine Abkühlphase angeschlossen, der wiederum eine zweite Phase des Aufheizens folgte. Dabei wurden die Proben auf mindestens 55 °C erwärmt und anschließend mindestens zwei Minuten temperiert. Die untere Temperaturgrenze beträgt, wenn nicht anders angegeben, -10 °C.

Zur Auswertung (Pyris-Software Version 3.50, Perkin Elmer, D-Rodgau-Jügesheim) der Wärmefluss-Temperatur-Kurven wurden sowohl Peakmaxima und -minima als auch Onset-Werte herangezogen. Verursacht durch das Vorliegen von Nanopartikel-Dispersionen, äußern sich Schmelz- und Kristallisationsereignisse häufig in breiten, stark abgerundeten Peaks. Oft treten zusätzlich Nebenmaxima und Schultern auf, sodass nur eine Auswertung über die Onset-Werte möglich wird. Bedingt durch die auftretende Peakverbreiterung und Unregelmäßigkeiten der Basislinie, stellen die angegebenen Schmelzwärmen nur genäherte Werte dar.

Die Probenziehung hat einen entscheidenden Einfluss auf die quantitativen Aussagen der ermittelten Daten. Die Rezepturbelhältnisse wurden vor der Entnahme der Proben kräftig geschüttelt, um ein möglichst homogenes System zu erhalten. Auf eine konsequente Mehrfachanalyse je Rezeptur und Messpunkt wurde aus zeitlichen und ökonomischen Gründen verzichtet.

3.3.2.2 Thermogravimetrie

Mit Hilfe eines Thermogravimetrischen Analysators TGA 7 und der integrierten Kontrolleinheit TAC 7 / DX (Perkin Elmer, D-Rodgau-Jügesheim) wurden Proben bei konstanten Temperaturen im Bereich von 25 bis 40 °C untersucht [Hemminger und Cammenge 1989b, DIN 51006 1990]. Dazu wurden Mengen zwischen 10 und 40 mg der zu untersuchenden Dispersion in Platingefäße eingewogen. Zum Abtransport des entstehenden Wasserdampfes wurde ein Stickstoffstrom mit einer Rate von 20 ml min⁻¹ durch die Messkammer geleitet. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Pyris-Software in der Version 3.50 (Perkin Elmer, D-Rodgau-Jügesheim).

3.3.3 Röntgendiffraktometrie

Zur Strukturanalyse wurden Klein- (SAXS) und Weitwinkelmessungen (WAXS) an einer konventionellen Röntgenstrahlungsquelle (Generator ID3003, CuK_{α1,2}, Ni-Filter; Seifert & Co., D-Ahrensburg) durchgeführt. Detektiert wurde die Strahlung von zwei ortsauflösenden Proportionalzählrohren PSD-50M (M.Braun GmbH, D-Garching) eines Kratky-Kollimator-Systems (Hecus X-ray Systems GmbH, A-Graz). Der Abstand Probe-Detektor betrug 277 mm bei Kleinwinkel- beziehungsweise 300 mm bei Weitwinkelmessungen. Die Proben wurden in einem Probenhalter zwischen zwei Folien (Polyethylenterephthalat oder Glimmer) eingebracht. Wenn nichts anderes angegeben wird, wurden die Messungen bei 25 °C durchgeführt. Mit Hilfe der modifizierten Standardsoftware ASAX (nach ASA, Version 4.3, Hecus X-ray Systems GmbH, A-Graz) wurde die Anlage gesteuert und die Daten erfasst. Durch eine integrierte Thermostatisierung (Anton Paar, A-Graz) und mittels der modifizierten Standardsoftware MTX (nach MTC, Version 4.2, Hecus X-ray Systems GmbH, A-Graz) konnten Temperaturprogramme im Bereich zwischen 0 und 70 °C (Heizrate 0,2 K min⁻¹) realisiert werden. Die erhaltenen Datensätze wurden mit Hilfe der Software 'swax2xy' (entwickelt am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, Friedrich-Schiller-Universität, D-Jena) zur grafischen Weiterverarbeitung in xy-Datensätze konvertiert.

Die gemessenen Intensitäten wurden als Funktion des Streuwinkels dargestellt. Der Abstand der einzelnen Netzebenen des Kristallgitters (d_{hkl}) steht mit dem Streuwinkel (Θ) in folgender Beziehung:

$2d_{hkl} \sin \Theta = n\lambda$	d_{hkl}	Abstand der Kristallnetzebenen
	Θ	Streuwinkel
	λ	Wellenlänge der Röntgenstrahlung
	n	Reflexionsordnung

Beim vorliegenden Generator ID3003 erhält man Röntgenstrahlung mit einer Wellenlänge von 0,154 nm (CuK_α).

3.3.4 Mikroskopische Methoden

3.3.4.1 Licht- und Polarisationsmikroskopie

Zum Einsatz kam ein Mikroskop Leica DM RXP (Leica Microsystems AG, D-Wetzlar). Die Untersuchungen wurden bei Raumtemperatur oder mit einer kombinierten Heiz- / Kühlstation THMS 600, inklusive der Temperaturkontrolleinheit TMS 92 und dem Kühlsystem LNP1 (Linkam Scientific Instruments, GB-Tadworth), durchgeführt.

Vor der Probennahme wurden die Rezepturbehältnisse kräftig geschüttelt, um ein möglichst homogenes System zu erhalten. Ein dünner Film der Dispersionen wurde auf einen Objektträger aufgebracht und mit einem Deckglas abgedeckt. Die Proben wurden sowohl im Hell- und Dunkelfeld als auch mit Hilfe von Polarisationsfiltern bei 40-, 100- oder 200-facher Vergrößerung betrachtet. Die Größenbestimmung von Strukturen erfolgte mit Hilfe eines Objektmikrometers.

3.3.4.2 Transmissions-Elektronenmikroskopie

Mit Hilfe eines Transmissions-Elektronenmikroskops (TEM) LEO CEM902A (Zeiss, D-Oberkochen) wurden mittels Kryo- oder Gefrierbruchtechnik aufbereitete Proben untersucht. Die Betrachtung der Proben erfolgte mit 50000 bis 140000-facher Primärvergrößerung [Zierold 1995].

3.3.4.2.1 Kryo-Transmissions-Elektronenmikroskopie

Bei einer Aufarbeitung mittels Kryotechnik wurden zirka 5 µl der zu untersuchenden Probe auf ein Kupferträgernetz (G600HH, Plano GmbH, D-Wetzlar) aufgebracht. Anschließend wurde der Flüssigkeitsüberschuss vorsichtig mit einem Filterpapier

abgesaugt. Das Trägernetz wurde über eine Injektoreinrichtung in flüssiges Ethan (ca. $-177\text{ }^{\circ}\text{C}$) geschossen. Nach dem Absaugen des überschüssigen Ethans wurde das gefrorene Präparat mittels einer Kryo-Transfereinrichtung in das auf -195 bis $-198\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte TEM überführt. Die Untersuchung der so aufbereiteten Proben wurde unter Low-Dose-Bedingungen (Strahlstrom etwa $1\text{ }\mu\text{A}$, Beschleunigungsspannung von 80 kV) untersucht. Elastische Hellfeldaufnahmen wurden sowohl mit einer integrierten Fotokamera auf Negativplatten als auch digital mit Hilfe einer Restlichtverstärker-Videokamera SIT-66X (DAGE-MIT INC., USA-Michigan City) aufgenommen, die mit einem Bildverarbeitungssystem (IBAS - LEO, D-Oberkochen) weiterbearbeitet wurden.

3.3.4.2.2 Gefrierbruchtechnik

Die mit der zu untersuchenden Probe benetzten Goldträgernetzchen wurden zwischen zwei Kupferträgern fixiert. Die überschüssige Substanz wurde mit einem Filterpapier entfernt. Nun wurde diese Trägerstruktur mit Hilfe eines Jet Freezers JFD 030 (BAL-TEC, FL-Lichtenstein) mit flüssigem Propan (ca. $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$) beidseitig besprüht und bei Flüssig-Stickstoff-Temperatur in eine Gefrierbruchanlage BAF 060 (BAL-TEC, FL-Lichtenstein) eingeschleust. Hier wurde die Probe bei ca. $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ und einem Druck von $0,1$ bis 1 MPa aufgebrochen. Die so entstandenen Bruchflächen wurden mit einem ca. 2 nm dünnem Film aus einem Platin-Kohlenstoff-Gemisch (Massenverhältnis $19:1$) unter einem Winkel von 45° bedampft. Zur Stabilisierung der entstandenen Schicht wurde ein zweiter Film aus amorpher Kohle aufgebracht (Dicke ca. 20 nm). Die so entstandenen Abdrücke der Bruchflächen wurden in einer Mischung aus Methanol und Chloroform (Volumenverhältnis $1:1$) gewaschen und somit die Probe von der Replika getrennt. Die getrocknete Replika wurde in das TEM eingeschleust und untersucht. Um Oberflächenstrukturen freilegen zu können, wurde vor der Platin-Kohlenstoff- Bedampfung das Oberflächenwasser bis in eine Tiefe von einigen Nanometer absublimiert (Gefrierätztechnik).

3.3.5 Analyse axialsymmetrischer Tropfenformen*

Um den Adsorptionsprozess von Polymeren an der Grenzfläche Trilaurin - Wasser während des Herstellungsprozesses näher untersuchen zu können, wurde auf die

Analyse axialsymmetrischer Tropfen (ADSA) zurückgegriffen [Chen et al. 1998; Miller und Fainerman 1998]. Mit Hilfe eines Profile Analysis Tensiometer 1 (PAT1, Sinterface Technologies, D-Berlin) wird über die optisch erfasste Form eines hängenden Tropfens die Grenzflächenspannung ermittelt und deren Veränderung zeitlich verfolgt. Neben den Adsorptionsmessungen am statischen Tropfen wurden weiterhin die Auswirkungen von erzwungenen Oszillationen des Tropfens auf die Grenzflächenspannung und damit auf die adsorbierte Polymerschicht näher untersucht. Die Aufnahme und Auswertung der Daten erfolgte mit der Software 'Drop-Bubble' (Version 3.0), 'Fitting' (Version 2.02) und 'Fourier Transform' (Sinterface Technologies, D-Berlin).

Die Grundlage der Messung bildet die Gauss-Laplace Gleichung:

$$\gamma \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) = \Delta P$$

γ Grenzflächenspannung (N m^{-1})
 R_1, R_2 Krümmungsradien des Tropfens (m)
 ΔP Druckdifferenz zwischen den Phasen (kg m^{-3})

Die Berechnung der Grenzflächenspannung erfolgt über eine Minimierung der Funktion, die den Fehler zwischen der beobachteten und der theoretischen Laplace-Kurve ausdrückt [Roteneberg, Boruvka und Neumann 1982].

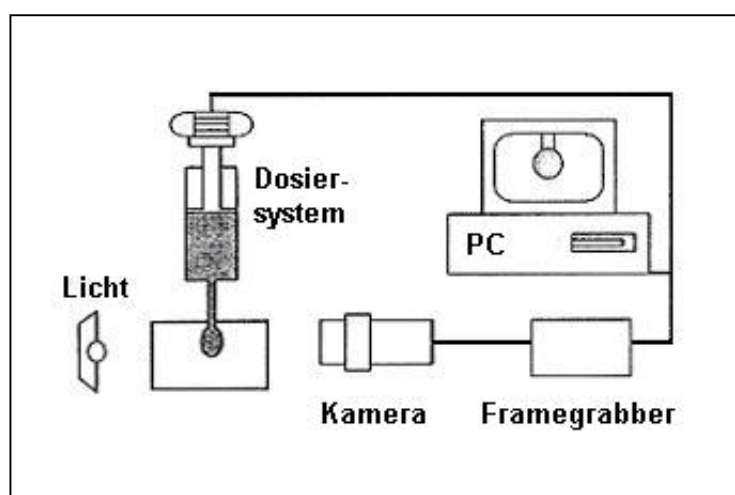


Abb. 4: Schema des 'Profile Analysis Tensiometer 1' [modifiziert nach Miller et al. 2001].

* Messungen erfolgten am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung (D-Golm).

Zur Bestimmung der Grenzflächenspannung im dynamischen Gleichgewicht kam die von Makievski et al. [1997] vorgestellte Langzeitnäherung zur Anwendung:

$$\frac{d\gamma}{dt}^{-\frac{1}{2}} = \frac{RT\Gamma_0^2}{c_0} \left(\frac{\pi}{4D} \right)^{\frac{1}{2}}$$

γ	Grenzflächenspannung (N m ⁻¹)
t	Zeit (s)
R	Gaskonstante (J mol ⁻¹ K ⁻¹)
T	Temperatur (K)
Γ	Grenzflächenkonzentration (mol m ⁻²)
c	Polymerkonzentration (mol l ⁻¹)
D	Diffusionskoeffizient (m ² s ⁻¹)

Das geschmolzene Trilaurin wurde in eine Glasküvette eingebracht und bei 60 bzw. 70 °C mit Hilfe eines Thermostaten C 6 (Lauda, D-Lauda) temperiert. Die polymerhaltige, wässrige Lösung wurde in eine Kapillare gepumpt, deren Ende in die Triglyceridschmelze ragte. Die Temperierung der Mowiol-Lösung konnte durch die offen liegenden Leitungen nur insofern realisiert werden, als dass die Lösung vor der Vermessung auf ca. 80 °C erwärmt wurde. Da sich die Kapillare ca. 4 cm in der temperierten Kammer befand, konnte die sich darin befindliche Lösung temperiert werden.

Es wurden Tropfen von einer Größe bis zu 20 mm³ untersucht. Bei höheren Polymerkonzentrationen musste die Größe bis auf ca. 10 mm³ reduziert werden, da der Tropfen in der Messzeit abfiel. Die am Tropfen angreifende Gravitationskraft konnte durch die sich stark erniedrigende Grenzflächenspannung nicht mehr kompensiert werden. Die Messungen zur Adsorption dauerten jeweils 45 Minuten. Daran schlossen sich Oszillationsversuche mit sinusförmigen Schwingungen bei unterschiedlichen Frequenzen an: 0,01 s⁻¹ (400 s); 0,02 s⁻¹ (200 s); 0,05 s⁻¹ (80 s); 0,1 s⁻¹ (40 s). Zwischen den einzelnen Schwingungen wurde der Tropfen für 2 Minuten nicht verändert.

Die verwendeten Glasgeräte wurden vor der Messung mit rauchender Schwefelsäure gereinigt. Bei den konzentrationsabhängigen Messreihen wurde jeweils mit der niedrigsten Mowiol-Konzentration begonnen. Vor den jeweiligen Messungen wurden die Leitungen mit der entsprechenden Lösung intensiv gespült.

Die theoretische Grundlage für die Betrachtung der Adsorptionsvorgänge von Polymeren an einer flüssig-flüssig Grenzfläche bildet ein von Fainerman et al. [1998; 2001] entwickeltes Modell. Im Gegensatz zum Langmuir- oder Frumkin-Modell, berücksichtigt das als 'n-state' oder 'multiple-state' bezeichnete Modell die Möglichkeit einer Umorientierung adsorbierter Moleküle und damit das Auftreten verschiedener Konformationen. Ausgehend vom chemischen Potential der adsorbierten Komponente in der Grenzfläche (Butler-Gleichung)

$$\mu_i^s = \mu_i^{0s}(p, T) + RT \ln f_i^s x_i^s - \gamma \omega_i$$

μ_i^{0s}, μ_i^s	chemische Potentiale (0 = Standard)
p, T	Druck, Temperatur
f_i^s	Aktivitätskoeffizient
x_i^s	Molenbruch
γ	Grenzflächenspannung
ω_i	partiale molare Fläche

und unter bestimmten Annahmen und Vereinfachungen ergeben sich für die Zustandsgleichung und die Adsorptionsisotherme folgende Beziehungen:

$$\Pi = -\frac{RT}{\omega} \left[\ln(1 - \Gamma_\Sigma \omega) - a_{el} \Gamma_\Sigma^2 \omega^2 \right]$$

$$b_1 c = \frac{\Gamma_1 \omega}{(1 - \Gamma_\Sigma \omega)^{\frac{\omega_1}{\omega}}}$$

Π	Grenzflächendruck
R	molare Gaskonstante
T	Temperatur
Γ_Σ	adsorbierte Polymermenge (all-state)
Γ_1	adsorbierte Polymermenge (first-state)
a_{el}	elektrostatische Konstante
ω, ω_1	partiale molare Fläche (1=first state)
b_1	Adsorptionskoeffizient (konstant).

Das Hauptmerkmal dieses Modells ist die Selbstregulierung sowohl der Konformation der adsorbierten Moleküle als auch der Dicke der adsorbierten Schicht durch den Grenzflächendruck Π . Dieser ist definiert als Differenz der Grenzflächenspannungen von Lösungsmittel (γ_0) und Polymerlösung (γ). Er spiegelt die Absenkung der Grenzflächenspannung durch die Polymeradsorption wieder.

Mit einem von Aksenenko [2001] entwickelten Computerprogramm wurden die Grenzflächendruck-Isothermen, basierend auf dem 'n-state'-Modell, für Mowiol 3-83 bei 60 bzw. 70 °C ermittelt. Dazu wurde eine durch 5 Parameter beschriebene Kurve an die Daten für die Grenzflächenspannung bzw. den Grenzflächendruck bis zum Erreichen der kritischen Aggregations-Konzentration (vgl. 4.6.1) angepasst. Bei den Parametern handelt es sich um die partiellen molaren Flächen bei minimaler (ω_1) und maximaler (ω_m) Belegung der Grenzfläche durch das adsorbierte Molekül, um die Aggregationszahl (n), die elektrostatische Konstante (a_{el}) sowie um die Konstante (α), welche die Abweichung der Grenzflächenaktivität des Polymermoleküls in einer beliebigen Konformation i in bezug auf die Konformation 1, charakterisiert durch eine minimale molare Fläche, berücksichtigt.

Unter Einbeziehung der Werte für die Grenzflächenspannung nach 'unendlicher Adsorptionszeit' lässt sich der Platzbedarf für ein adsorbiertes Polymersegment abschätzen. Zunächst berechnet man die maximal adsorbierte Polymermenge mit Hilfe der Gibbs'schen Gleichung:

$$\Gamma = - \frac{1}{RT} \frac{d\gamma}{d \ln c}$$

Γ	adsorbierte Polymermenge (mol m^{-2})
γ	Grenzflächenspannung (N m^{-1})
R	molare Gaskonstante ($\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$)
T	Temperatur (K)
c	Konzentration des Polymers (mol l^{-1}).

Für die Berechnung des Platzbedarfs eines adsorbierten Segmentes des PVA-Moleküls gilt dann:

$$A = \frac{1}{N_A \Gamma_{\max}}$$

A	Platzbedarf eines Polymersegments (m^2)
N_A	Avogadro-Konstante (mol^{-1})
Γ_{\max}	max. adsorbierte Polymermenge (mol m^{-2}).

Aus den Daten der Tropfenprofilanalyse lassen sich Diffusionskoeffizienten herleiten. Dazu bedient man sich der von Dukhin et al. [1995] erwähnten Näherung für die Ward-Tordai-Gleichung (Kinetik-Modell für diffusionskontrollierte Adsorption):

$$\Gamma = 2c_0 \sqrt{\frac{Dt}{\pi}}$$

Γ adsorbierte Polymermenge (mol m^{-2})

c_0 Konzentration des Polymers (mol l^{-1})

D Diffusionskoeffizient ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$)

t Zeit (s).

Unter Einbeziehung von

$$\gamma = \gamma_0 - nRT \Gamma$$

γ Grenzflächenspannung (N m^{-1})

γ_0 Grenzflächenspannung vor der Adsorption (N m^{-1})

R molare Gaskonstante ($\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$)

T Temperatur (K)

Γ adsorbierte Polymermenge (mol m^{-2})

ergibt sich für nichtionische Substanzen ($n=1$) folgender Zusammenhang:

$$\frac{d\gamma}{d\sqrt{t}} = -2RTc_0 \sqrt{\frac{D}{\pi}}$$

Nun ist es möglich, in der Darstellung der gemessenen Grenzflächenspannungen in Abhängigkeit von \sqrt{t} , den Anstieg ($\tan \alpha$) der Kurve bei kleinen \sqrt{t} - Werten grafisch zu ermitteln. Damit ist es möglich, den Diffusionskoeffizienten zu berechnen:

$$\tan \alpha = -2RTc_0 \sqrt{\frac{D}{\pi}}$$

3.3.6 Kapillarviskosimetrie

Untersuchungen zur Viskosimetrie wurden mit einem Messsystem der Firma Schott Geräte (D-Hofheim) durchgeführt. Mit Hilfe einer kombinierten Temperiereinheit CT 1450 / CK 101 kam das automatische Messgerät AVS 360 zum Einsatz. Ubbelohde-Kapillarviskosimeter der Typen 53200, 50103 und 53201 (Schott Geräte, D-Hofheim) wurden zur Vermessung verdünnter Mowiol 3-83 - Lösungen bei einer Temperatur von 25 °C genutzt.

Kapillartyp	nach Ph. Eur.	App.-Nummer	Konstante ($\text{m}^2 \text{s}^{-2}$)
53200	0	97946	0,001092
53200	0	97953	0,001038
50103	0c	78559	0,003115
50103	0c	78555	0,003176

Tab. 2: Eingesetzte Ubbelohde-Kapillarviskosimeter: Kapillartypen, Einteilung nach Ph. Eur., Apparatenummern und Kapillarkonstanten.

Die Kapillarviskosimeter wurden vor ihrem Gebrauch jeweils mit Ethanol und Aceton mehrfach gespült und anschließend mit Druckluft getrocknet. Vor jeder Messung wurde die Kapillare mit der zu vermessenden Lösung mehrmals gespült.

Die Steuerung der Messungen und die Auswertung der Daten wurde mit Hilfe der Software VPC 38 vorgenommen. Gemessen wurde die Durchflusszeit für ein definiertes Probenvolumen. Der gemittelte Wert dreier Messungen wurde zunächst nach Hagenbach korrigiert und dann die kinematische Viskosität errechnet. Unter Einbeziehung der Dichte wurde die dynamische Viskosität ermittelt.

3.3.7 Dichtemessungen

Die Bestimmung der Dichten verschieden konzentrierter Mowiol 3-83 - Lösungen und geschmolzenen Trilaurins wurde mit dem Biegeschwinger DMA 602 in Kombination mit der Steuereinheit DMA 60 (Anton Paar GmbH, A-Graz) realisiert. Mit einem Thermostat MP/F25 (Julabo, D-Seelbach) wurde die Temperierung der Messzelle sichergestellt.

Das mit der Probe befüllte U-förmige Glasrohr (Biegeschwinger) wird in ungedämpfte Schwingung versetzt und die Schwingungsdauer gemessen. Die Eigenfrequenz des Biegeschwingers wird durch die Masse und damit durch die Dichte der Probe beeinflusst. Die Kalibrierung des Messsystems erfolgte mit Medien bekannter Dichte (Luft, Wasser) bei den entsprechenden Temperaturen.

Es wurde bei den Messungen flüssiger Systeme stets darauf geachtet, dass der befüllte Biegeschwinger frei von Luftblasen war. Die Zahlenwerte für die Schwingungsdauer wurden bei Konstanz der Anzeige notiert. Nach dem Messen wurde kontrolliert, ob der Biegeschwinger noch frei von Luftblasen war. Anschließend wurde die Messung wiederholt, um das Ergebnis zu bestätigen.

Der Biegeschwinger wurde nach jeder Messung nacheinander mit Wasser, Ethanol und Aceton gespült, sowie im Anschluss mit Druckluft getrocknet. Zur Überprüfung der Sauberkeit wurde vor jeder Messung Luft vermessen.

3.3.8 Brechungsindex

Zur Abschätzung des Brechungsindex der unterkühlten Trilaurin-Schmelze bei 25 °C wurde ein Abbe-Refraktometer AR6 (Krüss GmbH, D-Hamburg) genutzt. Die Temperierung erfolgte mit Hilfe eines Thermostats MP/F25 (Julabo, D-Seelbach). Die Temperatur wurde durch einen Temperaturfühler kontrolliert.

Die geschmolzene Probe wurde in das entsprechend temperierte Gerät eingebracht, die Konstanz der angezeigten Temperatur abgewartet und der Brechungsindex abgelesen. Die Temperatur wurde in 2 K-Schritten erniedrigt und jeweils zwei Messwerte ermittelt. Auf diese Weise wurden Daten in einem Temperaturbereich von 49,6 bis 68,5 °C gesammelt.

3.3.9 Tablettencharakterisierung

In Anlehnung an die Vorgaben der 4. Ausgabe des Europäischen Arzneibuches (Abschnitte 4.00/2.09.05.00; 4.00/2.09.08.00 und 4.02/2.09.01.00) wurden die unbefilmten Kerne und Filmtabletten hinsichtlich Masse (Analysenwaage BA 210 S, Sartorius AG, D-Göttingen), radialer Bruchfestigkeit (Bruchfestigkeitstester PTB 511, Pharmatest Apparatebau GmbH, D-Hainburg) und Zerfallszeit (Zerfallstester DZT, Erweka GmbH, D-Heusenstamm) untersucht. Darüber hinaus wurde der Zustand der Arzneiformen visuell beurteilt. Zur Ermittlung von Höhe und Dicke der Tabletten wurde eine Messschraube (0-25/0,01) der Firma Helios Messtechnik GmbH & Co. KG genutzt.

3.4 Befilmungsversuche

3.4.1 Befilmungstechnik

Für erste Untersuchungen zum Filmbildungsverhalten ausgewählter Dispersionen wurden die Rezepturen in Petrischalen aus Glas dünn ausgegossen. Während der Lagerung bei Raumtemperatur verdunstete das Wasser und Lipidfilme bildeten sich aus. Neben dem Gießverfahren wurde in weiteren Versuchen die Befilmung durch Versprühen der Rezepturen vorgenommen.

3.4.1.1 Einfache Sprüheinrichtung

Mit Hilfe einer Schlauchpumpe wurde die Rezeptur einer Zweistoffdüse (Typ 970/5, Düsen-Schlick GmbH, D-Untersiemau) zugeführt und bei unterschiedlichen Drücken in einen rotierenden Dragierkessel zerstäubt. Die Trocknung erfolgte durch den Einsatz einer Luftdusche. Zur Verbesserung der Gutbettbewegung wurden in den Kessel Schikanen eingebaut. Die Kenndaten zu den verwendeten Geräten und die gewählten Sprühbedingungen sind im Anhang A.3 zusammengefasst.

3.4.1.2 Wurster-Coating*

Mit einem Wurster-Coater GPCG1 wurde die Befilmung von Placebo-Kernen im Labormaßstab vorgenommen. Das Gerät wurde in seiner Grundausstattung für die Arbeit nach dem Bottom-Spray-Verfahren genutzt (siehe Abb. 2b).

Neben der Zulufttemperatur waren bei der Anlage der Sprühdruck sowie die Stellung der Abluftklappe regelbar. Die Sprühdrate konnte extern über eine Peristaltikpumpe festgelegt werden (flocon 1003, Petro Gas Ausrüstungen GmbH, D-Berlin). Die Rezeptur wurde mit Hilfe einer Zweistoffdüse der Modellreihe 970 (Düsen-Schlick GmbH, D-Untersiemau) zerstäubt. Der Düseneinsatz wies eine Bohrung von 1,2 mm auf.

Der Wurster-Einsatz wurde so im Gerät angebracht, dass mit einer Einlage von mindestens 1 kg Tabletten eine ausreichende Fluidisierung des Gutbettes erzielt werden konnte.

* Die Befilmung erfolgte unter Nutzung eines GPCG1 bei der Firma Glatt GmbH (D-Binzen).

3.4.2 Befilmung von festen Arzneiformen im Wurster-Coater

3.4.2.1 Placebo-Tabletten*

Die Testung der Befilmungsrezeptur wurde an Placebo-Kernen (Charge V3F057) vorgenommen. Es handelte sich um bikonvex gewölbte Kerne (Wölbungsradius 5 mm), welche einen Durchmesser von 5 mm aufwiesen. Bei der Herstellung wurden als Zielwerte für die Masse 65 mg und für die Bruchfestigkeit 80 N vorgegeben. Die Tablettiermischung wurde vor dem Verpressen granuliert und setzte sich wie folgt zusammen:

Lactose	66,4 %
Kartoffelstärke	28,6 %
Gelatine	2,0 %
Talkum	2,0 %
Magnesiumstearat	1,0 %.

3.4.2.2 Befilmungsrezeptur

Zur Befilmung kamen Rezepturen, die 20 % Dynasan 112 enthielten. Die Systeme wurden mit 10 % Mowiol 3-83 stabilisiert. Das gereinigte Wasser wurde mit einem Zusatz von 0,2 % Parabenen konserviert. Die Herstellung dieser Rezepturen erfolgte mit dem Microfluidizer® M110 EH (siehe 3.2.2.2). Dabei wurden jeweils 3 Ansätze à 800 g (z.B. MF-GA800-1) nach einer Vorhomogenisation mit einem Ultra Turrax® zunächst in einem Zyklus mit 30 MPa hochdruckhomogenisiert. Die drei Ansätze wurden in einem Gefäß aufgefangen und zusammen in einem 2. Zyklus bei gleichem Druck fertighomogenisiert (MF-GA800-1-3 , MF-GA800-4-6 , MF-GA800-7-9).

3.4.2.3 Befilmungsprozess

Vor der eigentlichen Befilmung wurden die Tabletten zirka eine Minute in der Wirbelschicht bei 40 °C vorgewärmt.

Zu Beginn der Befilmung wurde die Sprütrate mit 4 bis 5 g min⁻¹ möglichst gering gehalten, um ein Überfeuchten der Kerne zu vermeiden. Im Laufe des Prozesses wurde die Sprütrate dann auf 8 bis 9 g min⁻¹ gesteigert. Nach Abschalten der

* Die Placebo-Kerne wurden von AWD.pharma GmbH & Co. (D-Dresden) zur Verfügung gestellt

Sprüheinrichtung wurden die fertigen Filmtabletten 2 Minuten getrocknet und danach dem Gerät entnommen.

Auf ein periodisches Rütteln der Filtereinsätze während des Befilmungsprozesses wurde verzichtet, um den Staubanteil im Produktionsbehälter so gering wie möglich zu halten. Da sich über den gesamten Prozess nur wenig Material in den Filtern ansammelte, lag die Druckdifferenz an den Filtern stets unter dem kritischen Wert von 5 kPa. Die Befilmung konnte somit in kontinuierlicher Arbeitsweise realisiert werden. Die Prozessprotokolle sind im Anhang A.4 zusammengestellt.

3.4.2.4 Lagerstudien

Zur Charakterisierung der Filmüberzüge wurden Lagerstudien bei erhöhter relativer Luftfeuchte (rel. LF) durchgeführt. Dazu wurden die Placebo-Kerne und Filmtabletten in Exsikkator-Gefäßen über einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gelagert.

Bei ihren Untersuchungen zur Beziehung zwischen Temperatur und Wasseraktivität (a_w) gesättigter Salzlösungen fanden Bell und Labuza [2000] folgenden empirischen Zusammenhang:

$$\ln(a_w) = \frac{k_1}{T} - k_2$$

a_w	Wasseraktivität
T	Temperatur (K)
k_1, k_2	stoffspezifische Konstanten.

Über die Verknüpfung mit der Wasseraktivität, lässt sich die relative Luftfeuchtigkeit mit Kenntnis zweier Konstanten direkt berechnen:

$$a_w = \frac{p}{p_0} = \frac{\varphi}{100}$$

p	Partialdruck von Wasser über der Lösung
p_0	Partialdruck reinen Wassers (gleiche Temp.)
φ	relative Luftfeuchtigkeit (%)

mit $\varphi = 100 * e^{\frac{k_1}{T} - k_2}$.

Die für Natriumchlorid spezifischen Konstanten k_1 und k_2 gaben die Autoren mit 23,1092 und 0,3607 an.

Von Wexler und Hasegawa [1954] wurden systematische Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der relativen Luftfeuchte gesättigter Salzlösungen durchgeführt. Sie erwähnten, dass in der Praxis die theoretischen Werte für die relative Luftfeuchte im besten Fall mit einer Genauigkeit von 1 % erreicht werden können.

Es wurden Lagerstudien bei 23 °C bzw. 40 °C (Klimaschrank KBF 720 bzw. Trockenschrank ED 115, WTB Binder, D-Tuttlingen) in Exsikkator-Gefäßen realisiert, deren Böden mit einer gesättigten NaCl-Lösung bedeckt waren.

Da zur Feuchtemessung nur ein Messgerät zur Verfügung stand, wurde es während der Lagerstudie nach 14 Tagen umgesetzt (testostor 175, Testo AG, D-Lenzkirchen; Genauigkeiten: $\pm 0,5$ °C; $\pm 1,2$ % rel. LF). Zur Kontrolle wurden die Temperaturen mit zusätzlichen Erfassungsgeräten aufgezeichnet (tinytalk II, Gemini Dataloggers Ltd, GB-Chichester; Genauigkeit: $\pm 0,2$ °C).

Beim Vergleich der Temperaturdaten zeigen sich nur minimale, vernachlässigbare Abweichungen (0,3 bis 0,6 K). Im zeitlichen Verlauf der relativen Luftfeuchtigkeit wird der zu erwartende Zusammenbruch der klimatischen Verhältnisse nach dem Öffnen der Gefäße deutlich sichtbar (vgl. Abb. 5). Es treten Schwankungen von bis zu 41% auf. Für die Studie '40 °C' konnten unmittelbar vor der Entnahme der Tabletten relativ stabile Werte um 82 % detektiert werden. Bei Raumtemperatur dagegen, wurden zu den Lagerzeiten nach 21 bzw. 28 Tagen Werte von 82,8 bzw. 94,0 % Luftfeuchte detektiert. Der stetig ansteigende Kurvenverlauf ist sehr ungewöhnlich und gibt Hinweis auf eine Verschmutzung des Sensors. Ist dieser mit einem Film überzogen, so zieht er Feuchtigkeit an. Der Datalogger ermittelt folglich steigende, falsch zu hohe Werte. Nach Informationen des Herstellers sollte sich bei einem Gefäßvolumen von 10 l nach 24 bis 48 Stunden ein stabiles Gleichgewicht zwischen Raumfeuchte und gesättigter Lösung eingestellt haben [Testo 2003]. Da das verwendete Salz hochrein war (Gehalt > 99,9 %) und zur Herstellung der gesättigten Lösung gereinigtes Wasser verarbeitet wurde, werden den Lagerstudien die theoretischen Werte für die relative Luftfeuchtigkeit bei entsprechender Temperatur zugeordnet. Direkt in den Gefäßen wurden während der Lagerung stabile Temperaturen von 22,7 bzw. 42,4 °C (tinytalk II) gemessen. Damit errechnen sich für die relative Luftfeuchte theoretische Werte von 75,4 bzw. 75,0 %.

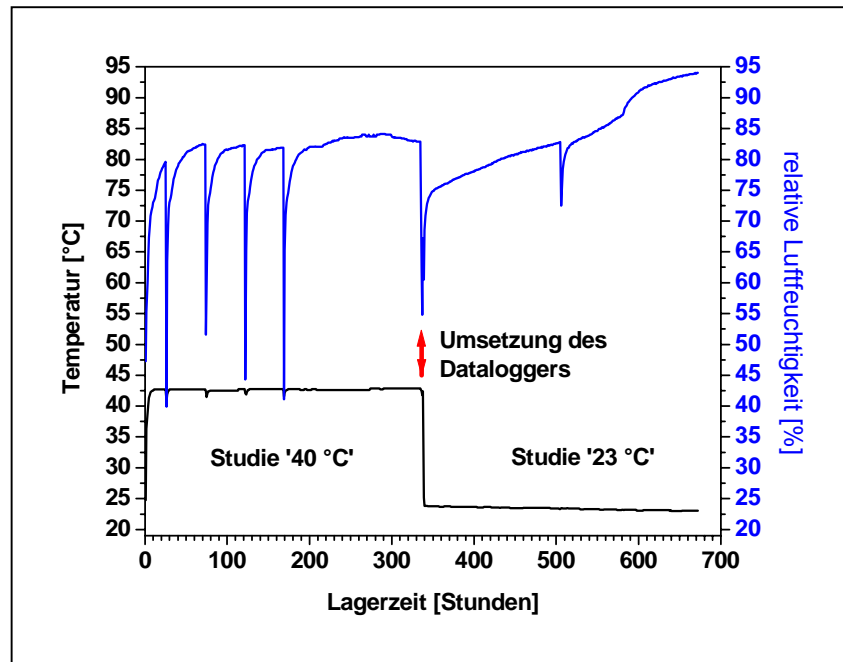


Abb. 5: Zeitlich begrenzte Erfassung von Klimabedingungen während 28-tägiger Lagerstudien (Datalogger 'testostor 175', Testo AG, D-Lenzkirchen).

Zur Beurteilung der Kerne und Filmtabletten vor und während der Lagerstudien wurden die Parameter Masse (20 Stck.), radiale Bruchfestigkeit (10 Stck.) und Zerfallszeit (6 Stck.) ausgewählt. Nach Lagerzeiten von 1, 3, 5, 7, 14, 21 bzw. 28 Tagen erfolgte die Untersuchung der Tabletten. Dazu wurden alle eingelagerten Tabletten einer Klimastudie dem jeweiligen Exsikkator-Gefäß entnommen und nach erfolgter Untersuchung wieder gemeinsam eingelagert, so dass alle Tabletten eine gleiche Behandlung erfuhren. Zuerst wurden jeweils die Massen ermittelt. Danach erfolgte die Bestimmung der Bruchfestigkeiten (siehe 3.3.9).

Um die Mittelwerte von Stichproben während der Lagerstudien vergleichen zu können, wurde ein zweiseitiger t-Test herangezogen [Wätzig 1991]:

$$T_t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{\text{var}_1 + \text{var}_2}{2}}} \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}}$$

T_t	Testgröße
x_1, x_2	Mittelwerte der Stichproben
$\text{var}_1, \text{var}_2$	Varianzen der Stichproben
n_1, n_2	Anzahl der Tabletten.

Mit einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,1$ ergab sich eine Testschranke von 1,686.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Ausgangssituation

Triglycerid-Nanodispersionen, welche mit Phospholipid stabilisiert sind, werden in der Literatur als Drug-Delivery-Systeme von verschiedenen Autoren beschrieben [Siekmann et al. 1992; Lucks et al. 1992; Bunjes et al. 1998].

4.1.1 Auswahl von Trilaurin

Ausgangspunkt für die Suche nach einer Befüllungsmöglichkeit für feste Arzneiformen auf der Basis von Triglycerid-Dispersionen waren die von Westesen und Bunjes [1995], Bunjes, Siekmann und Westesen [1998] sowie Bunjes [1998] vorgestellten Systeme. Die Autoren verwendeten bei ihren Untersuchungen unter anderem gesättigte C12- bis C18-Triglyceride (Dynasan 112, 114, 116 und 118; Hüls AG, D-Witten). Beim Aufheizen dieser Triglyceride über deren Schmelzpunkt (stabile β -Modifikation) und anschließendem Abkühlen fällt auf, dass die Kristallisation erst deutlich unterhalb des jeweiligen Schmelzbereiches der Bulk-Substanz eintritt. Die Unterkühlung der Schmelzen liegt dabei je nach Triglycerid zwischen 22,0 und 35,8 K. Durch eine Schmelzemulgierung (vgl. 3.2), der bei Raumtemperatur festen Triglyceride, entstanden Dispersionen, bei denen sich das Ausmaß dieser Unterkühlung noch wesentlich verstärkte. So ermittelte Bunjes [1998] bei vergleichenden thermodynamischen Untersuchungen von Dispersionen (10 % Triglycerid, stabilisiert mit einem Gemisch aus 2,4 % Lipoid S100 und 0,6 % Natriumglykocholat) die in Tabelle 3 wiedergegebenen Daten.

Triglycerid	Bulkmaterial			Dispersion		
	$T_{\text{smp-}\beta}$ (°C)	T_{krist} (°C)	ΔT (K)	$T_{\text{smp-}\beta}$ (°C)	T_{krist} (°C)	ΔT (K)
Dynasan 112	46,9	11,1	35,8	42,1	-8,4	50,5
Dynasan 114	55,5	28,3	27,2	52,6	8,5	44,1
Dynasan 116	63,5	41,5	22,0	58,5	19,7	38,8
Dynasan 118	73,3	50,5	22,8	69,2	29,1	40,1

Tab. 3: Triglyceride: Vergleich von Bulkmaterial und Dispersionen (10 % Triglycerid; 2,4 % Lipoid S100; 0,6 % Natriumglykocholat) bezüglich der Schmelz- bzw. Kristallisationspeaks [modifiziert nach Bunjes 1998].

Aufgrund dieses thermischen Verhaltens bietet es sich an, Dispersionen mit Dynasan 112 als Basis für eine mögliche Befilmungsrezeptur einzusetzen. Zum einen handelt es sich um ein wässriges System, in welchem die Lipidkomponente bei Lagerung und der Applikation in flüssigem Zustand dispergiert vorliegt. Dadurch wird ein Spreiten auf der zu befilmenden Oberfläche möglich. Bei der anschließenden Trocknung würde dem System Wasser entzogen und das Triglycerid kristallisiert in einem Film aus. Zum anderen ermöglicht die starke Unterkühlung des dispergierten Trilaurins einen ausreichenden Spielraum hinsichtlich Lagerungs- und Verarbeitungstemperaturen für eine Befilmungsrezeptur.

4.1.2 Charakterisierung des Bulkmaterials

Neben den Kristallisations- bzw. Schmelzeigenschaften von Trilaurin sind auch Kenntnisse über kristalline Strukturen und der Verlauf möglicher polymorpher Umwandlungen des Triglycerids wichtig für die Interpretation thermoanalytischer Messdaten. Die Fettsäureketten können in kristallisierten Triglyceriden unterschiedliche räumliche Anordnungen einnehmen. Man unterscheidet die drei Hauptmodifikationen α , β' und β [Hernqvist 1988], welche ein hexagonales, ein orthorhombisches bzw. ein triklines Kristallsystem darstellen [Precht und Frede 1983; Langevelde et al. 1999]. Für die Anordnung der Trilaurin-Moleküle im orthorhombischen Zustand wurden drei, für die Anordnung im triklinen fünf verschiedene Formen beschrieben [Precht und Frede 1977]. Die Abbildung 6 gibt einen Überblick über die Möglichkeiten polymorpher Umwandlungen zwischen den einzelnen Modifikationen:

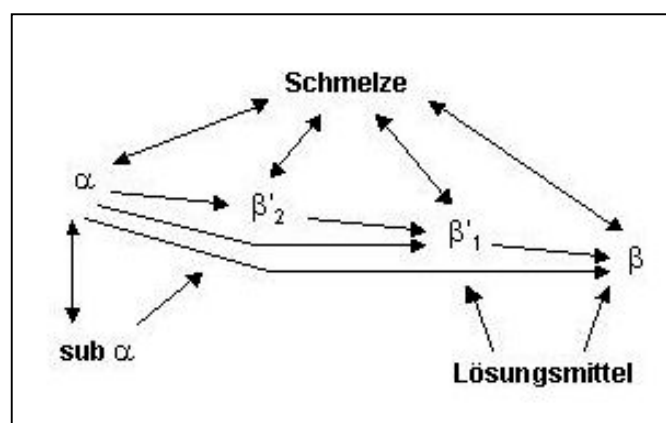


Abb. 6: Triglyceride: Möglichkeiten polymorpher Übergänge [modifiziert nach Hernqvist 1988].

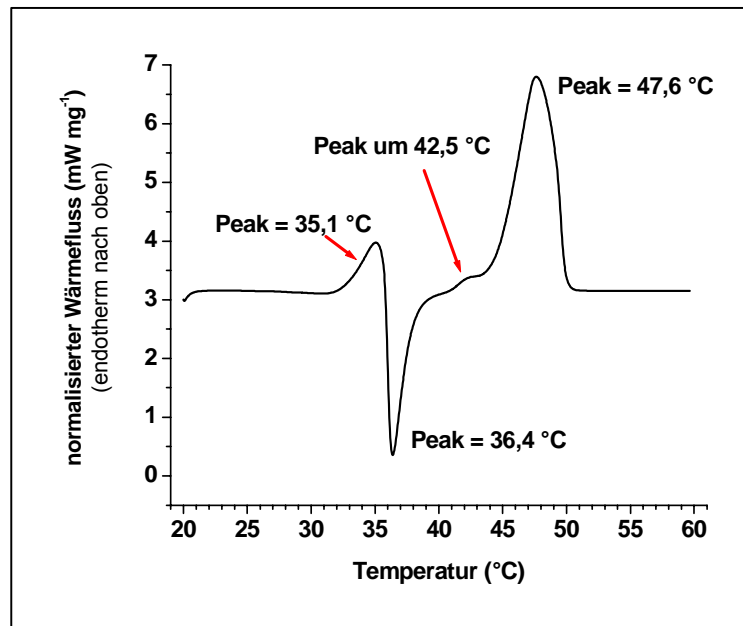


Abb. 7: Dynasan 112-Bulkmaterial: DSC-Kurve (Aufheizen mit 5 K min^{-1}).

In der Regel kristallisiert Trilaurin beim Abkühlen der Schmelze zunächst in der α -Modifikation. Bei Lagerung oder Aufheizen bildet sich die β' - Form aus. Beide Modifikationen sind metastabil. Die monotrope Umwandlung erster Ordnung ist mit der Bildung der thermodynamisch stabilen β -Modifikation abgeschlossen [Chapman 1962; Hagemann 1988].

Um eine diesbezügliche Charakterisierung vorzunehmen, wurden abweichend zur allgemeinen Vorgehensweise (siehe 3.3.2.1) die DSC-Messungen jeweils um einen Zyklus (Kühlen / Heizen) erweitert. Das Material wurde jeweils bis 60 °C aufgeheizt und anschließend bis -10 °C abgekühlt.

Beim ersten Aufheizen des gelagerten Dynasan 112, beginnend bei 20 °C , ermittelte man den in Abbildung 7 dargestellten Kurvenverlauf. Das endotherme Ereignis bei $35,1 \text{ °C}$ repräsentiert das Schmelzen der β'_2 - Modifikation. Es folgt die Kristallisation in der β'_1 - Modifikation ($36,4 \text{ °C}$), welche bei $42,5 \text{ °C}$ schmilzt und schließlich im weiteren Verlauf in das Schmelzen der stabilen β - Modifikation übergeht ($47,6 \text{ °C}$).

Beim wiederholten Aufheizen frisch kristallisierten Rohmaterials lassen sich, in Abhängigkeit von der Heizrate, folgende thermischen Ereignisse detektieren (Tab. 4):

Heizphase	Heizrate (K min ⁻¹)	Kristallisationspeaks (°C)			Schmelzpeak (°C)
2. Aufheizen	5	14,7	20,1	27,5	46,4
3. Aufheizen	5	14,8	19,8	27,5	46,4
2. Aufheizen	10	16,2	21,9	29,1	46,8
3. Aufheizen	10	16,2	22,0	29,6	46,8
Zuordnung ►		α - Mod.	?	β₃ - Mod.	β - Mod.

Tab. 4: Dynasan 112 - Bulkmaterial: Kristallisations- und Schmelzereignisse beim Aufheizen frisch kristallisierten Materials - Vergleich unterschiedlicher Heizraten.

Eindeutig zuzuordnen sind aufgrund der Untersuchungen von Hagemann und Rothfus [1983] die Kristallisationsereignisse der metastabilen Modifikationen α und β'_3 , sowie der Schmelzpeak der stabilen β - Modifikation. Die exothermen Ereignisse zwischen 20 und 22 °C dagegen konnten nicht eindeutig zugeordnet werden (vgl. Abb. 8). Eine Klärung der zugrundeliegenden kristallinen Struktur wurde nicht vorgenommen, da sie nur beim Bulkmaterial auftrat und auf die Entwicklung der Befilmungsrezeptur keinen Einfluss nahm.

Die für die Schmelztemperaturen gefundenen Daten stimmen gut mit den Literaturwerten überein (Tab. 5). Die Schmelzwärmen der β -Übergänge, von der

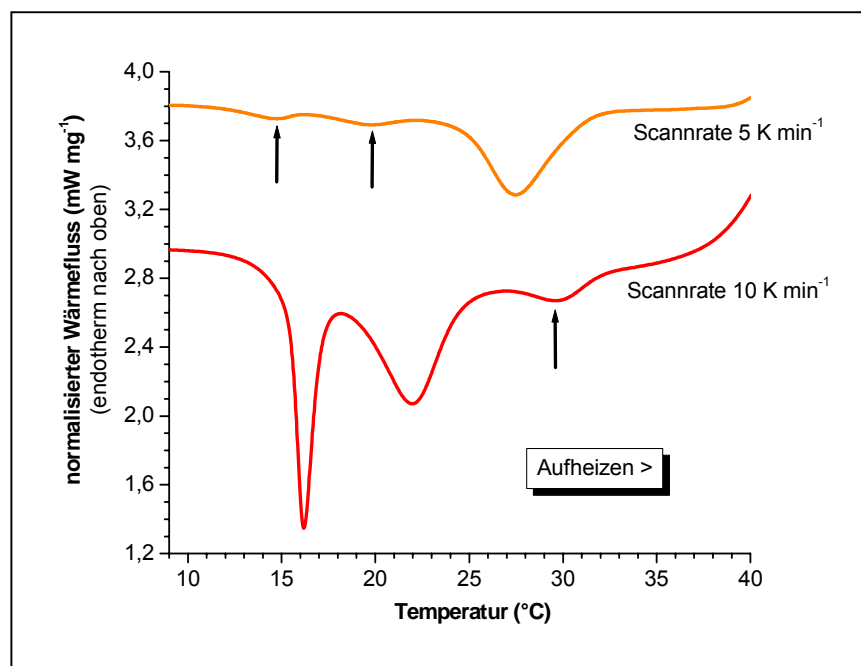


Abb. 8: Dynasan 112 - Bulkmaterial: Vergleich der DSC-Kurven (Ausschnitte) bei Scanraten von 5 bzw. 10 K min⁻¹ (Aufheizen frisch kristallisierten Materials, Pfeile deuten auf schwach ausgeprägte Signale).

Literaturquelle	Schmelztemperatur (°C)			Schmelzwärme (J g ⁻¹)		
	α-Mod.	β'-Mod.	β-Mod.	α-Mod.	β'-Mod.	β-Mod.
Charbonnet, Singelton 1947	-	-	46,3	-	-	193,43
Chapman 1962	15	35	46,4	-	-	-
Ollivon, Perron 1982	14,25	34,05	46,45	94,4	127,1	178,9
Hagemann, Rothfus 1983	14	30/34/40	46	113	-	182
Hagemann 1988	-	-	-	-	127	-
Domalski, Hearing 1996	-	-	46,35	-	-	193,3
Bunjes 1998	11,5	-	46,9	-	-	178

Tab. 5: Dynasan 112 - Bulkmaterial: Schmelztemperaturen bzw. -wärmen der Hauptmodifikationen (Literaturdaten).

Scanrate unabhängig, liegen mit Werten um 166 J g⁻¹ etwas niedriger als in der Literatur angeführt. Diese Abweichungen sind auf Verunreinigungen im Dynasan-Bulkmaterial (z.B. Fettsäuren und Diglyceride) zurückzuführen. Die Reinheit des Ausgangsmaterials betrug 96,3 % (m m⁻¹).

Für gelagertes Dynasan 112 fand man dagegen Schmelzwärmen von zirka 172 J g⁻¹. Die unterschiedlichen Werte für frisch kristallisiertes und gelagertes Trilaurin ergeben sich durch einen geringeren kristallinen Ordnungszustand unmittelbar nach der Kristallisation. Während der Lagerung werden Kristallbaufehler durch Umlagerungen beseitigt, sodass für das Schmelzen des Stoffes höherer Wärmeeinträge notwendig werden.

Generell differieren die Werte vergleichbarer endothermer Signale während des Aufheizens von gelagertem bzw. frisch kristallisiertem Material. So resultieren höhere Werte für das gelagerte Trilaurin aus einem erhöhten kristallinen Ordnungszustand. Dynasan 112 Bulkmaterial kristallisiert typischerweise im Bereich zwischen 15 und 10 °C. Die Kristallisationsereignisse verschieben sich durch eine Erhöhung der Kühlrate nur minimal zu tieferen Temperaturen. Es kann, unabhängig von der Kühlrate, vorkommen, dass statt eines scharfen Signals zwei ineinander übergehende Kristallisationspeaks auftreten können (siehe Abb. 9).

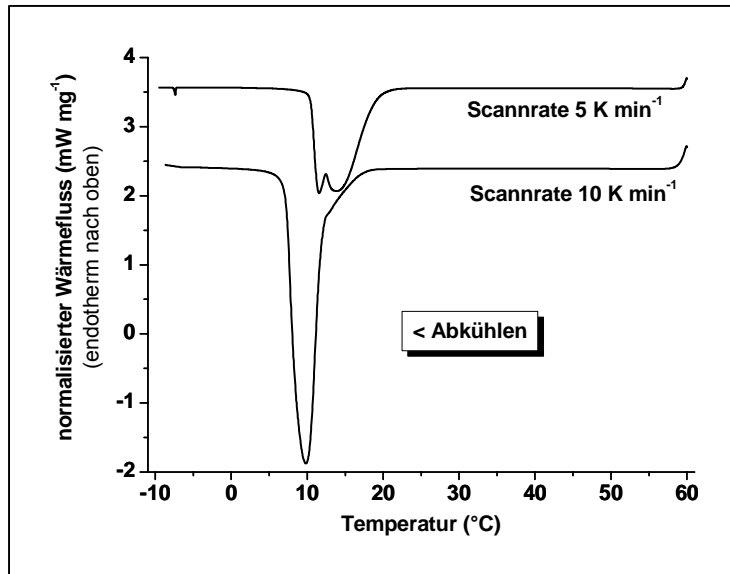


Abb. 9: Dynasan 112 - Bulkmaterial: Vergleich der DSC-Kurven (Ausschnitte) bei Scanraten von 5 bzw. 10 K min⁻¹ (Abkühlphase direkt nach Schmelzen des Materials).

Untersucht man die kristalline Struktur von Dynasan 112 mittels Röntgenstreuexperimenten, so erhält man für den Klein- bzw. den Weitwinkelbereich die in den Abbildungen 10 und 11 dargestellten Diffraktogramme (vgl. 3.3.3). Das SAXS-Signal bei 2,8 ° (3,15 nm) steht für die Fernordnung der Molekülschichten im Dynasan-Bulkmaterial und ist mit Literaturangaben vergleichbar [Chapman 1962: 3,12 nm].

Die WAXS-Daten zeigen die, durch die Nahordnung der Moleküle bestimmten, für Triglyceride typischen Reflexe bei 19,2 °, 19,5 °, 23,0 ° sowie 23,8 ° für die β -Form (β_3 -Modifikation). Im Ansatz erkennt man auch das bei 22,7 ° liegende typische Signal für die α -Modifikation [Thoma, Serno und Precht 1983; Precht 1977].

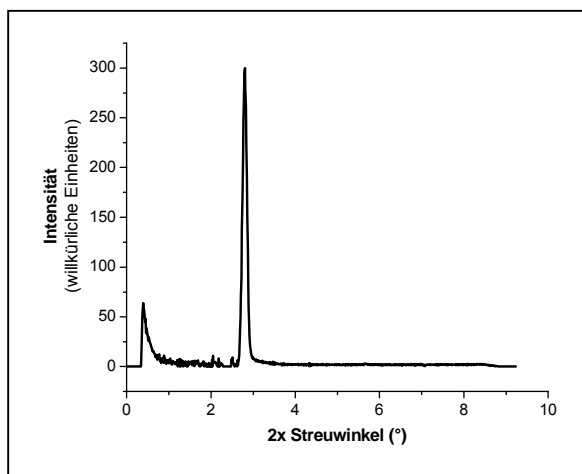


Abb. 10: Röntgenkleinwinkeldiffraktogramm von Dynasan 112 - Bulkmaterial (SAXS).

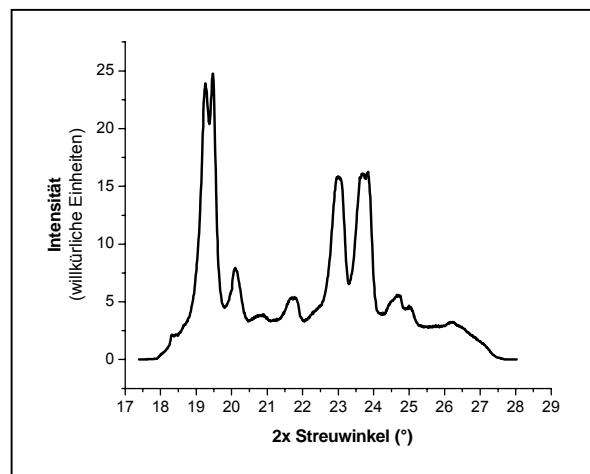


Abb. 11: Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Dynasan 112 - Bulkmaterial (WAXS).

Die Bestimmung von Partikelgrößen mit Hilfe optischer Verfahren setzt die Kenntnis von lichtbrechenden Eigenschaften des dispergierten Stoffes voraus. Da die unterkühlte Trilaurin-Schmelze im dispergierten Zustand nur sehr kleine Volumina einnimmt und in der Grenzfläche Substanzen eingelagert bzw. an der Grenzfläche angelagert sind, ist der Brechungsindex des flüssigen Trilaurins in den Dispersionen bei Raumtemperatur experimentell kaum zugänglich.

Alternativ wurden Brechungsindices für eine Trilaurin-Schmelze bei verschiedenen Temperaturen ermittelt. Über die resultierende Regressionsgerade ließ sich so für 25 °C ein Wert von 1,452 ermitteln (Abb. 12).

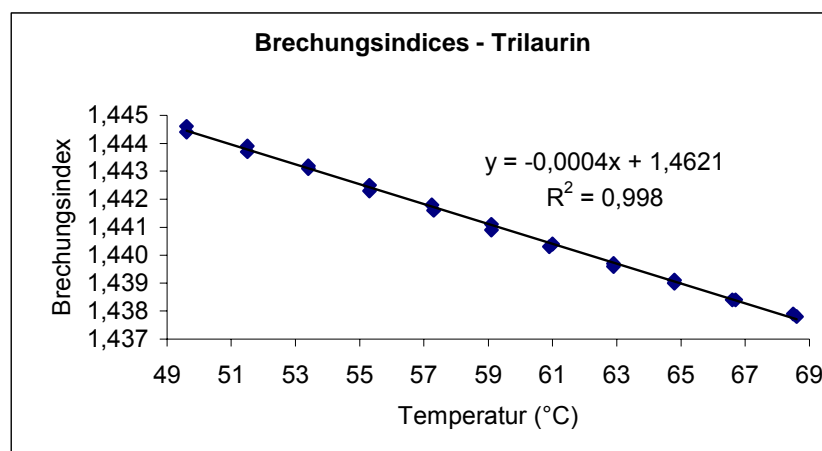


Abb. 12: Regressionsgerade für Brechungsindices der Schmelze von Trilaurin in Abhängigkeit von der Temperatur ($n = 2$).

4.1.3 Dispersionen

Die hergestellten Systeme basieren auf der Arbeit von Bunjes [1998] und wurden anfangs nur bezüglich des Konservierungsmittels modifiziert. Statt Thiomersal kam eine Paraben-Mischung zum Einsatz (siehe Anhang A.2).

Damit die Dispersionen zur Befilmung eingesetzt werden können, müssen sie einige grundsätzliche Anforderungen erfüllen:

- Trilaurin liegt im dispergierten Zustand bei Raumtemperatur als Schmelze vor;
- das Versprühen der Rezeptur mittels Zweistoffdüse hat keinen Einfluss auf die Tröpfchengröße des dispergierten Trilaurins;
- beim Trocknen der Rezeptur bildet sich schnell ein fester Film aus, der zum Teil elastische Eigenschaften besitzt.

Es wurde nach beschriebener Vorgehensweise (siehe 3.2) jeweils eine Dispersion mittels unterschiedlicher Homogenisator-Typen hergestellt (VV01: MicronLab 70; VV02: Microfluidizer® M110 EH, Interaktionskammern 4158 und 4112). In jeweils 5 Zyklen wurde bei einem Druck von 80 MPa homogenisiert.

Die Untersuchungen der entstandenen Dispersionen bezüglich der mittleren Partikelgröße (PCS) und des thermischen Verhaltens (DSC) zeigten keinerlei Veränderungen während einer Lagerzeit von 24 Tagen (VV01) bzw. 5 Monaten (VV02). Die Partikelgrößen lagen für VV01 bei jeweils 153 nm und für VV02 bei 160 (nach Hrst.) bzw. 157 nm (nach 5 Mon.).

Bei der thermoanalytischen Untersuchung mittels DSC fand sich beim ersten Aufheizen ($20 \rightarrow 55\text{ °C}$) kein endothermes Signal. Daraus lässt sich schließen, dass sich das Trilaurin noch im Zustand der unterkühlten Schmelze befand. Beim Abkühlen der Proben auf -10 °C wurde ein exothermes Signal um -8 °C detektiert. Es handelte sich um die Kristallisation des Trilaurins in den dispergierten Tröpfchen. Das darauf folgende erneute Aufheizen zeigte das für Phospholipid-stabilisierte Dispersionen charakteristische Muster des fraktionierten Schmelzens [Unruh et al. 1999] (Abb. 13):

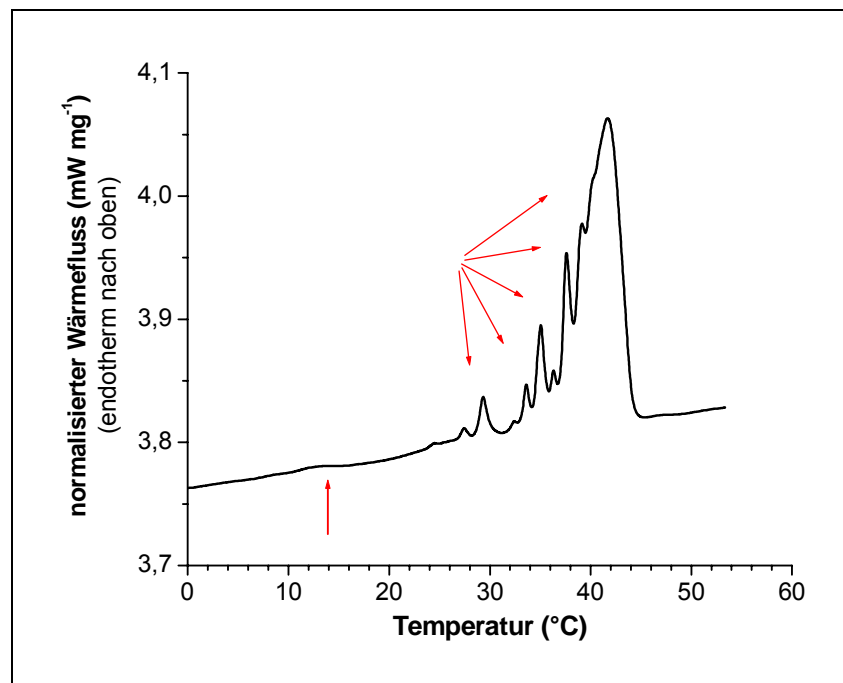


Abb. 13: fraktioniertes Schmelzen: Dispersion VV02 nach 21 Monaten Lagerung bei 23 °C (DSC-Kurve 2. Aufheizen: -10 bis 55 °C mit 5 K min^{-1} , Pfeile deuten auf endotherme Signale).

Nach dem α -Übergang um 14 °C, beginnt bei ca. 24 °C das fraktionierte Schmelzen. Zunächst schmilzt die β' -Modifikation und wandelt sich in die thermodynamisch stabile β -Modifikation um, deren Schmelzvorgang bei ca. 44 °C abgeschlossen ist. Die charakteristische Heizkurve resultiert aus den durch Kristallisation entstandenen unterschiedlich großen Suspensionspartikeln. Beim Aufheizen schmelzen die kristallinen Partikel, beginnend bei Temperaturen deutlich unter dem β -Übergang des Bulkmaterials von 46 °C, in Abhängigkeit ihrer Größe. Somit zeigen diese Dispersionen grundsätzlich das gewünschte thermische Verhalten.

4.1.3.1 Scherversuche

Um den Einfluss des Sprühdruks auf die Partikelgröße der dispergierten Phase zu untersuchen, wurde eine Trilaurin-Dispersion (VV02) mit einer Geschwindigkeit von 10 U min⁻¹ (entspricht ca. 13,5 g min⁻¹) durch eine Zweistoffdüse gepumpt und bei Drücken von 50 bis 250 kPa, in Schritten von 50 kPa, zerstäubt (siehe A.3). Die Rezeptur wurde ca. 50 mm hinter der Düse in Vials aufgefangen und anschließend bezüglich der Partikelgröße charakterisiert. Die PCS-Messungen der unbelasteten Dispersion ergab eine mittlere Partikelgröße von 157 nm (Mittelwert von 5 Einzelmessungen à 5 min; PI = 0,14).

Unabhängig vom Sprühdruk zeigten die PCS-Daten keinerlei Veränderungen der mittleren Partikelgröße (inkl. PI) im Vergleich zum unbelasteten Ausgangsmaterial. Offensichtlich führt ein Zerstäuben der Rezeptur unter den gegebenen Bedingungen zu Tröpfchengrößen von schätzungsweise 10 bis 20 μ m (vgl. A.3).

Somit ist eine weitere Voraussetzung für den Einsatz der Dispersionen als Befilmungsmaterial gegeben.

4.1.3.2 Filmbildungsverhalten

Um das Filmbildungsverhalten der Dispersion zu testen, wurde ein Teil der Rezeptur VV01 dünn in eine Petrischale aus Glas gegossen, verteilt und bei einer Temperatur von 23 °C langsam getrocknet. Nach 3 Tagen erschien der Film opak, zeigte Trocknungsrisse und besaß keine mechanische Festigkeit. DSC-Untersuchungen nach 14-tägiger Lagerung des Films zeigten, dass sich das Trilaurin im Film wie Bulkmaterial verhielt. Beim ersten Aufheizen erschien ein einzelner Peak bei 47,2 °C

(β -Modifikation) und beim Abkühlen kristallisierte das Trilaurin, typisch für Bulkmaterial, beginnend bei ca. 20 °C mit einem Kristallisationspeak bei 10,6 °C.

Durch Aufsprühen der Dispersion VV02 auf Alufolie wurde versucht, freie Filme herzustellen. Die Anordnung der Sprüheinrichtung für die einzelnen Versuche ist unter A.3 beschrieben. Da zur Herstellung der freien Filme ein rotierender Dragierkessel genutzt wurde, erschwerten sich die Befilmungsbedingungen deutlich. Außerdem wurde versucht, neben der Zulufttemperatur auch den Sprühdruk zu optimieren. Die Befilmung wurde diskontinuierlich durchgeführt. Im Anschluss an kurze Sprühphasen wurde nur getrocknet, um die Feuchtigkeit aus der Trommel zu entfernen und damit die Kristallisation der Triglycerids zu beschleunigen. Die aufgesprühten Filme waren gleichmäßig und vollständig geschlossen. Sie wiesen eine schmierige Konsistenz auf, was auf eine gewisse Restfeuchte und eine noch nicht abgeschlossene Kristallisation schließen ließ.

Durch eine Erwärmung der Rezeptur im Vorratsgefäß vor dem Aufsprühen (ca. 80 °C) erzielte man keinen Vorteil bezüglich einer rascheren Verdunstung des Wasser-Anteils. Die Temperatur der versprühten Flüssigkeit hinter der Düse betrug lediglich 18 °C. Dies lag zum einen an einem langen, nicht isolierbaren Leitungssystem zwischen Vorratsgefäß und Sprühdüse und zum anderen an der Verdunstung des Wassers der stark zerstäubten Rezeptur nach ihrem Austritt aus der Düse.

Mit den für die verwendete Apparatur optimierten Einstellungen bezüglich Sprühdüse, Luftführung und Trocknungstemperatur wurde die Befilmung von 680 g Placebo-Kerne (\varnothing 10,6 mm; WR 7,5 mm; Ludipress®) vorgenommen (A.3). Nach der Entstaubung der Kerne, wurden diese in der Trommel vorgewärmt, um die Verdunstung von Feuchtigkeit zu Beginn des Befilmungsprozesses zu erleichtern.

Schon kurze Zeit nach Beginn des Befilmungsvorganges verschlechterte sich die Bewegung der Kerne in der Trommel deutlich. Das Gutbett rutschte, trotz Variation von Umdrehungsgeschwindigkeit und Anstellwinkel, in der Trommel. Die Kerne führten kaum noch Platzwechsel relativ zueinander aus. Dadurch wurde die Bildung von Abrieb deutlich forciert. Auch eine Erhöhung der Einlage auf 1360 g bewirkte keine Veränderung der Gutbettbewegung in der Trommel. Erst das Einkleben von 4 niedrigen Schikanen senkrecht zur Bewegungsrichtung des Gutbettes verbesserte

dessen Bewegungsbild. Nachdem insgesamt 195 g Dispersion aufgesprüht wurden, wiesen die befilmten Placebo-Kerne eine matte, wulstige Oberfläche auf. Die Stegränder traten zum Teil, durch angelagerte Substanz, stark hervor. Der aufgebrauchte Film besaß keine ausreichende mechanische Stabilität und ließ sich leicht wieder abschaben. Der entstandene Abrieb lagerte sich zum Teil im sich bildenden Überzug wieder an. Ein Vergleich der Werte für Masse und Bruchfestigkeit vor und nach der Befilmung zeigt, dass die Masse der Kerne praktisch unverändert blieb, während die Bruchfestigkeit deutlich von 146 auf 104 N absank.

Als Fazit zu den Untersuchungen des Filmbildungsverhaltens Phospholipid-stabilisierter Trilaurin-Dispersionen lässt sich sagen, dass die mechanische Stabilität der entstehenden Filme keineswegs ausreichend war. Auch nach Auskristallisation der Überzüge sind diese spröde und gegenüber mechanischer Belastung nicht widerstandsfähig.

Die gegossenen bzw. gesprühten freien Filme besitzen kurz nach dem Aufsprühen, bedingt durch das langsame Auskristallisieren des Triglycerids und die im Film zurückbleibende Restfeuchte, eine weiche Konsistenz. Dieser Effekt wird durch die keineswegs optimale Luftführung während der Trocknung begünstigt. Des weiteren wird bei den gesprühten Filmen eine rasche Kristallisation durch die notwendige Erwärmung der Trocknungsluft auf ca. 40 °C gehemmt. Die erwärmte Luft ist aber wiederum notwendig, um die durch das Sprühen eingetragene Feuchtigkeit aus dem Prozess möglichst schnell und vollständig zu entfernen. Gerade zu Beginn des Sprühprozesses, wenn die zu befilmenden Kerne noch keine geschlossene, auskristallisierte Triglycerid-Schicht und damit eine Barriere gegen Feuchtigkeit besitzen, kann es zum Erweichen der Kernoberflächen und damit zu einem erhöhten Abrieb kommen.

4.1.4 Schlussfolgerungen

Aus den vorgestellten Untersuchungen lassen sich für eine Befilmung fester Arzneiformen mit Trilaurin-Dispersionen folgende Anforderungen formulieren:

► **für die Befilmungsrezeptur:**

- hoher Trilaurin-Anteil, um rasch genügend Überzugsmaterial auf die zu befilmenden Arzneiformen aufbringen zu können
- geringer Wasser-Anteil, da die Feuchtigkeit aus dem System wieder entfernt werden muss
- niedrige Viskosität der Befilmungsrezeptur für gutes Versprühen
- gerüstbildender Zusatz zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Films
- Zusatz zur Verbesserung der elastischen Eigenschaften des Überzuges

► **für den Befilmungsprozess:**

- langsames Sprühen, um eine schnelle Kristallisation des aufgetragenen Trilaurins zu ermöglichen
- ausreichender Abstand zwischen Sprühdüse und Gutbett, um ein teilweises Verdunsten des Wassers der versprühten Befilmungsrezeptur schon auf dem Weg zum Gutbett zu ermöglichen
- Temperatur der Trocknungsluft nicht höher als 40 - 42 °C (Schmelzbereich für β - Modifikation um 46°C)
- starkes Vernebeln der Rezeptur vermeiden, um Ablagerungen der Befilmungsrezeptur auf der Trommelwand zu reduzieren
- die notwendige effiziente Trocknung erfordert den Einsatz von Coatern mit perforierten Trommeln oder ein Wirbelschicht-Verfahren (Wurster Verfahren nur bei leichteren Arzneiformen einsetzbar)

4.2 Variation der Trilaurin-Konzentration

Flüssige Zubereitungen, welche zur Befilmung von festen Arzneiformen eingesetzt werden, sollten eine möglichst hohe Konzentration an filmbildendem Material enthalten. Limitierender Faktor ist hierfür die Viskosität der Zubereitung, die sich ganz entscheidend auf die Versprühbarkeit der Rezeptur und die Charakteristik des Sprühkegels bzw. -strahls auswirkt [Aulton und Twitchell 1995; Twitchell 1990].

Entsprechende Voruntersuchungen an Phospholipid-stabilisierten Dispersionen wurden mit Trilaurin-Konzentrationen von 10 bis 30 % realisiert. Um die Stabilität der dispersen Systeme mit vergleichbaren Tröpfchengrößenverteilungen sicherstellen zu können, wurde den Rezepturen jeweils Phospholipid in gleichbleibendem Verhältnis bezüglich des enthaltenen Trilaurins zugesetzt (D112 / 10 / A ... D112 / 30 / A). Die Systeme wurden im Hinblick auf Tröpfchengröße (PCS), thermisches Verhalten (DSC) und visuell untersucht.

Die mittleren Tröpfchengrößen des dispergierten Lipids änderten sich in Bezug auf die Trilaurin-Konzentration und die Lagerzeit wie in Tabelle 6 wiedergegeben:

Trilaurin - Konz. der Dispersion		10 %	15 %	20 %	25 %	30 %
mittlere Teilchengröße (nm)	nach Hrst.	181	187	172	172	173
	nach 1 Mon.	-	-	-	169	174
	nach 10 Mon.	177	-	169	168	-

Tab. 6: mittlere Teilchengrößen (PCS, 5 Messungen à 5 min) verschieden konzentrierter Dynasan 112-Dispersionen (Stabilisierung mit Lipoid S100 in gleichbleibendem Verhältnis zu Dynasan 112).

Dispersionen mit bis zu 20 % Dynasan 112 waren dünnflüssig. Mit 25 % Trilaurin erschienen die Rezepturen dickflüssig, mit 30 % waren sie zähflüssig. Störend war die Tatsache, dass sich während der Herstellung feiner Schaum bildete, der sich in einer dünnen Schicht auf der Rezepturoberfläche ansammelte.

Nach 2-monatiger Lagerung bei 23 °C fanden sich bei den Rezepturen an der Innenseite der Vials in Höhe der Rezepturoberfläche jeweils leichte Randbildungen sowie bei den Dispersionen mit bis zu 15 % Trilaurin Eintrocknungen an der Glaswand über der Rezeptur, entstanden durch Tropfen, die sich nach Umschütteln der Vials ausbildeten. Die Randbildung an der Oberfläche der Rezeptur wurde durch die Schaumbildung während der Herstellung initiiert. Wird Wasser durch Verdunstung aus den dünnen Flüssigkeitslamellen entfernt, konzentrieren sich die

dispergierten Tröpfchen im zurückbleibendem Teil der kontinuierlichen Phase auf und wechselwirken dadurch in stärker werdendem Maße. Die Stabilisierung der Grenzflächen durch das verwendete Phospholipid reichte unter diesen extremen Bedingungen nicht mehr aus. Dadurch erhöht sich die Kristallisationsneigung der unterkühlten Schmelze. Kristallisiertes Material schwimmt auf der Rezepturoberfläche, sammelt sich im Bereich der Gefäßwand und verfestigt sich unter Randbildung.

Die Stabilität des dispersen Systems selbst wurde durch die Randbildung nicht beeinflusst. Das zeigte sich insbesondere nach dem Umfüllen einiger Dispersionen (D112/10/A, D112/20/A und D112/25/A) nach einer Lagerzeit von 10 Monaten in saubere Vials. Bei der weiteren Lagerung dieser Dispersionen (ca. 6,5 Monate) trat keine erneute Randbildung auf, da eine Schaumentstehung (Ursache der Randbildung) vermieden werden konnte.

Aufgrund der Kristallisation im Randbereich fanden sich bei DSC-Untersuchungen nach 2-monatiger Lagerung bei 23 °C minimale endotherme Signale zwischen 47,2 und 47,4 °C (ΔH zwischen 0,147 und 0,015 J g⁻¹ bei einmaligem Aufheizen bis 70 °C), die für das Schmelzen der stabilen β -Modifikation des verwendeten Dynasan 112 typisch sind (siehe 4.1.2). Eine bessere Abschätzung über das Ausmaß der Kristallisation erlaubten DSC-Messungen nach einer Lagerzeit von 14,5 Monaten. Hier wurde bei den Untersuchungen, wie unter 3.3.2.1 beschrieben, nach einer Abkühlphase ein weiterer Heizschritt angefügt. Somit konnte durch den Vergleich der gemessenen Schmelzwärmen der kristallisierte Trilaurin-Anteil während der Lagerung gut abgeschätzt werden. Dabei ergaben sich auskristallisierte Anteile von unter 0,5 % des Trilaurin-Gesamtanteils in den Rezepturen D112/10/A, D112/20/A und D112/25/A.

Auf Grund der gefundenen Stabilität der Rezepturen bezüglich Teilchengröße und Kristallisationstendenz des dispergierten Trilaurins und unter Berücksichtigung der Viskosität der entstandenen Dispersionen wurde für weitere Untersuchungen der Einsatz von 20 % Trilaurin in den Rezepturen festgelegt.

4.3 Untersuchungen zum Einsatz verschiedener Myvacet®-Typen als Matrixbildner

Zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Trilaurin-Films wurde versucht, Acetoglyceride in die Befilmungsrezeptur zu integrieren.

Verschiedenste Vertreter dieser Stoffgruppe kommen seit den 50'er Jahren in der Lebensmitteltechnologie zum Einsatz [Feuge 1955; Alfin-Slater et al. 1958; Stuchell 1995]. Viele Untersuchungen zur thermischen und mechanischen Charakterisierung von ausgewählten Vertretern dieser Stoffgruppe, wie z.B. Acetostearine, Acetooleine und acetylierte Derivate verschiedener Pflanzenfette [Feuge et al. 1953a, 1953b, 1953c; Vicknair et al. 1954; Gros et al. 1954; Ward et al. 1955], sowie zu deren Verwendung als Gas- bzw. Feuchtigkeitsbarriere [Lovegren und Feuge 1954, 1956] wurden am Southern Regional Research Laboratory (USA-New Orleans, Louisiana) durchgeführt. Die hohe Plastizität und Dehnbarkeit wurden in den Veröffentlichungen als wichtiges Merkmal für diese Stoffgruppe hervorgehoben.

In der Pharmakopöe der USA (USP-NF) findet sich eine Monographie 'Mono- and Di-acetylated Monoglycerides'. Damit wurde für die Pharmazie ein Qualitätsstandard für Teile dieser Stoffklasse festgelegt.

4.3.1 Mischungsversuche mit Trilaurin (Bulk)

Acetoglyceride (Handelsbezeichnung Myvacet®) verschiedener Zusammensetzung (siehe A.1) wurden ausgewählt, um deren Mischungen mit Dynasan 112 bezüglich der Ausbildung von Mischkristallen zu untersuchen.

In der Abbildung 14 zeigt sich beim Diffraktogramm der kristallisierten Mischung von Dynasan 112 und Myvacet® 5-07 (1:1) keinerlei Verschiebungen der Peaklagen im Vergleich zum Diffraktogramm des jeweiligen Bulkmaterials. Auch bei der Untersuchung von Mischungen unterschiedlicher Anteile von Dynasan 112 und Myvacet® (5:1 / 1:1 / 1:5) änderte sich die Lage der Reflexe nicht. Es machten sich lediglich die Konzentrationsverhältnisse der Mischungspartner im Ausmaß der Intensitäten bemerkbar (Abb. 15).

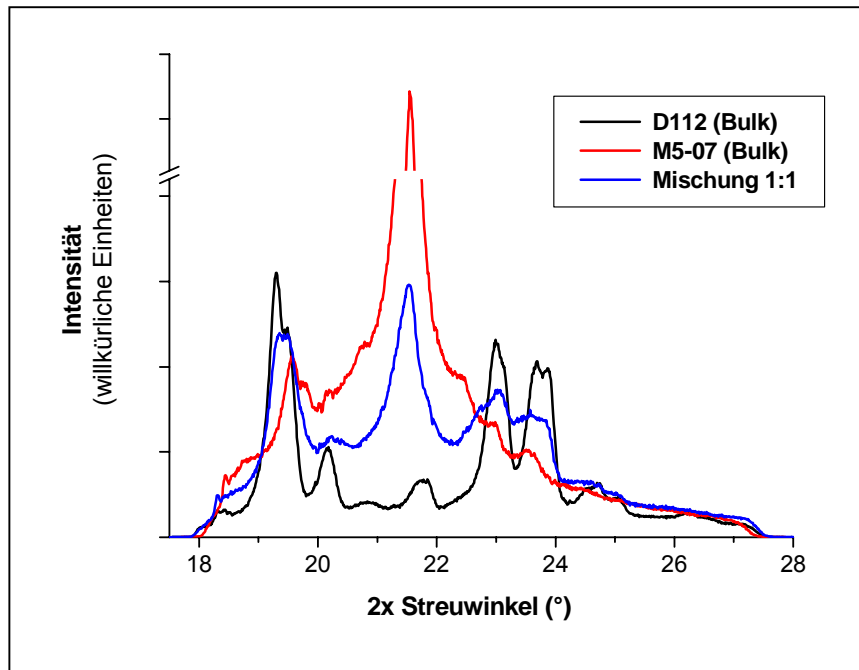


Abb. 14: Röntgenweitwinkeldiffraktogramme von Dynasan 112, Myvacet[®] 5-07 und deren Mischung im Verhältnis 1:1 im Vergleich (WAXS).

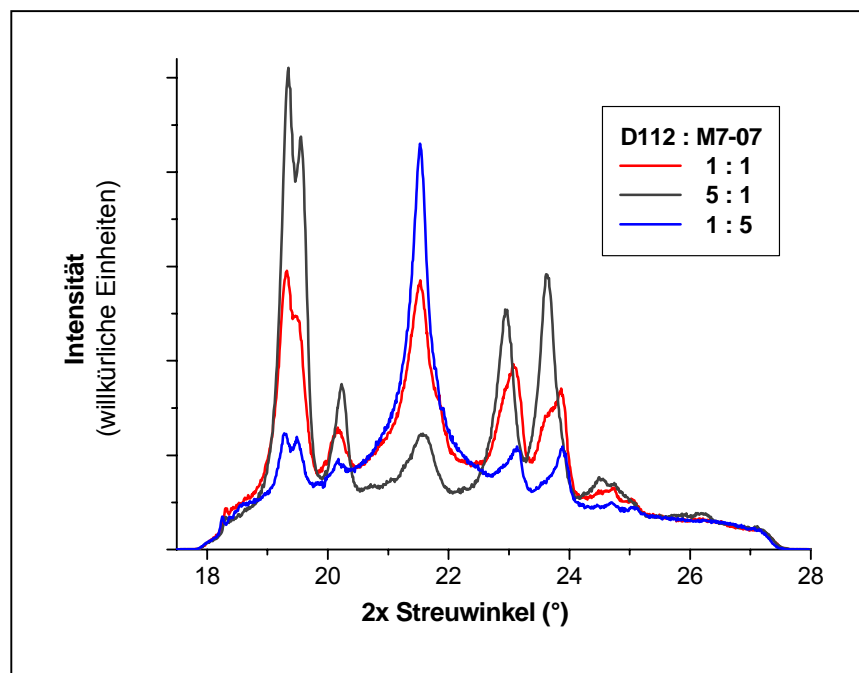


Abb. 15: Röntgenweitwinkeldiffraktogramme der Mischungen von Dynasan 112 und Myvacet[®] 7-07 verschiedener Zusammensetzungen (WAXS).

Beim Abkühlen der gemischten Schmelzen von Dynasan 112 und Myvacet[®] 5-07 bzw. 7-07 kristallisierten beide Komponenten nebeneinander in verschiedenen Modifikationen aus, die den jeweiligen kristallinen Formen der Bulkmaterialien entsprachen. Hätten sich Mischkristalle gebildet, so wären, bedingt durch eine veränderte räumliche Anordnung der Moleküle im Kristall, andere Gitterabstände

aufgetreten, die zu einer Verschiebung der Reflexe im Bezug auf das Bulkmaterial geführt hätten.

Die starke Dehnbarkeit der Acetoglyceride tritt nur bei der α -Modifikation auf, die sich in einem ungeordneten Netzwerk miteinander verzahnter, bandförmiger Kristalle äußert [Feuge 1955]. Weil davon auszugehen ist, dass die zwei auftretenden kristallinen Strukturen in den Mischungen in mehr oder weniger großen Bereichen nebeneinander existieren, sollte sich diese Eigenschaft auch in einer Mischung mit Dynasan 112 zeigen. Zum anderen könnte jedoch die Anwesenheit anderer kristalliner Strukturen die Ausbildung der α -Modifikation von Myvacet® beeinträchtigen bzw. verhindern.

Mechanische Untersuchungen an der Oberfläche der verschiedenen Mischungen zeigten, dass die Weichheit des Myvacet®-Bulkmaterials mit zunehmendem Dynasan 112 - Anteil (Mengenverhältnisse: 1:5, 1:1 bzw. 5:1) abnahm, und der spröde Charakter von Dynasan vermehrt in den Vordergrund trat. Mischungen mit einem hohen Dynasan-Anteil verhielten sich nahezu wie reines Dynasan 112. Auskristallisiertes Myvacet®-Bulkmaterial wies eine ebene Oberfläche aus, welche sich mit zunehmenden Dynasan-Anteil schollenartig strukturiert und ab einem Anteil von 50 % Dynasan rau sowie stark zerklüftet zeigte, so wie man es auch beim Dynasan-Bulkmaterial beobachten konnte.

4.3.2 Dispersionen mit Myvacet®-Trilaurin-Mischungen

Zur Charakterisierung des Einflusses von Myvacet® auf die Eigenschaften von Phospholipid-stabilisierten Trilaurin-Dispersionen wurde Myvacet® der lipophilen Phase in unterschiedlichen Anteilen zugesetzt. Die Gesamtmenge an Lipid in der Dispersion betrug jeweils 20 % (siehe 3.2.1).

4.3.2.1 Dispersionen mit Myvacet® 5-07

Die lipophile Phase setzte sich aus Dynasan 112 - Myvacet® 5-07 in verschiedenen Mischungsverhältnissen zusammen: 5:1 (Disp20D:M=5:1); 1:1 (Disp20D:M=1:1); 1:5 (Disp20D:M=1:5). Zum Vergleich wurde unter denselben Bedingungen eine reine

Dynasan 112 - Dispersion hergestellt (Disp20D). Die Rezepturen wurden jeweils in Glas-Vials à 20 ml abgefüllt.

Nach einem Tag Lagerung bei 23 °C zeigte sich mit zunehmenden Myvacet®-Anteil ein Anstieg der Viskosität bis hin zu einer salbenartigen Konsistenz. Allein die Dispersion 'Disp20D:M=5:1' war noch dünnflüssig, vergleichbar mit der Viskosität der Rezeptur 'Disp20D'. Nur für diese Rezepturen konnte eine Partikelgrößenanalyse mit Hilfe der PCS vorgenommen werden.

Die Untersuchungen mittels Röntgendiffraktometrie ergaben, im Gegensatz zu den anderen Myvacet®-Mischungen, bei der Rezeptur 'Disp20D:M=5:1' keinen Hinweis auf kristalline Bestandteile (Abb. 16). Dieses Ergebnis konnte nach einer Lagerzeit von ca. 5 Monaten bestätigt werden. Bei der Vermessung von Dispersionen zeigten sich generell stärkere Schwankungen der Signale, als dies der Fall bei der Analyse von Bulkmaterial ist.

Lediglich in einem Vial zeigte sich eine leichte Randbildung mit kristallisiertem Material an der Gefäßwand in Höhe der Rezepturoberfläche. Dieses Phänomen ist auf die Schaumbildung während des Homogenisationsprozesses zurückzuführen (siehe 3.2). In Tabelle 7 wurden die Ergebnisse der Untersuchungen zusammengefasst.

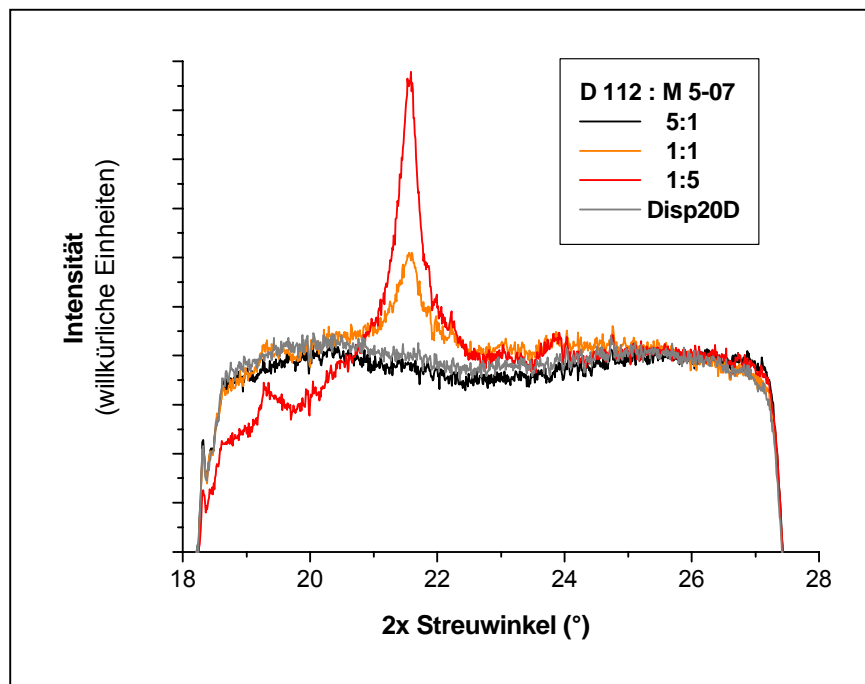


Abb. 16: Röntgenweitwinkeldiffraktogramme von Dispersionen (nach 24 h Lagerung bei 23 °C) mit unterschiedlichen Mischungsverhältnissen von Dynasan 112 und Myvacet® 5-07 im Vergleich zu einer Dispersion ohne Myvacet®-Zusatz (WAXS).

Bezeichnung	Konsistenz	WAXS	Partikelgrößen	Fazit
Disp20D	dünnflüssig	keine Reflexe	160,3 nm (PCS)	stabile Rezeptur
Disp20D:M=5:1	dünnflüssig	keine Reflexe	170,8 nm (PCS)	stabile Rezeptur
Disp20D:M=1:1	dickflüssig	geringe Reflexe	beim Verdünnen große Partikel sichtbar	zum Teil kristallines Material
Disp20D:M=1:5	streichfähig	deutliche Reflexe	beim Versuch der Verdünnung große Klumpen	in großen Teilen auskristallisierte Lipide

Tab. 7: Dispersionen mit gemischter lipophiler Phase (Dynasan 112, Myvacet® 5-07): Beurteilung der Stabilität nach 24 h Lagerung bei 23 °C im Vergleich zu einer Dispersion ohne Myvacet®-Zusatz (Disp20D).

Der Versuch, die Rezepturen 'Disp20D:M=1:1' und 'Disp20D:M=1:5' in Wasser ohne einen hohen Energieeintrag, d.h. manuell homogen zu dispergieren, scheiterte. Größere Partikel und Agglomerate waren in der verdünnten Rezeptur deutlich zu erkennen.

4.3.2.2 Dispersionen mit Myvacet® 9-08

Auch das bei Raumtemperatur flüssige Myvacet® 9-08 wurde zur Herstellung von Dispersionen herangezogen und in unterschiedlichen Anteilen der lipophilen Phase zugesetzt (Verhältnisse Dynasan 112 zu Myvacet® 9-08: 5:1, 3:1 und 1:1). Beim Vorhomogenisieren mit Hilfe eines Ultra Turrax® zeigte sich mit zunehmender Myvacet®-Konzentration eine Erhöhung der Viskosität. Dies war auf einen ansteigenden Lufteintrag zurückzuführen. Ebenso zeigte sich dieses Phänomen auch beim Feinhomogenisieren. Mit zunehmender Zyklenzahl (insgesamt 5 Zyklen) stieg die Viskosität deutlich. Die Herstellung der Dispersion allein mit Myvacet® 9-08 (Disp20/Myv9) musste nach dem Vorhomogenisieren abgebrochen werden, da sich schon in diesem Stadium eine salbenartige Konsistenz ausbildete.

Die hergestellten Rezepturen wurden bezüglich ihrer thermischen Eigenschaften (DSC) und der Partikelgrößen (PCS, LD) analysiert. Bei den DSC-Untersuchungen waren auch nach 25 Tagen Lagerung keine kristallinen Bestandteile detektierbar. Beim Aufheizen der Proben bis 60 °C fand man keine endothermen Signale. In der anschließenden Abkühlphase (bis -10 °C) kristallisierte Dynasan zwischen -8 und -10 °C aus. Lediglich die Proben mit einem Myvacet®-Dynasan-Verhältnis von 1:1

	PCS (nm)	LD inkl. PIDS (nm)	
	mittlere Partikelgrößen	mittlere Partikelgrößen	D 90 %
nach Hrst.	142 - 151	134 - 139	277 - 290
nach 1 Tag	135 - 148	132 - 141	272 - 290
nach 5 Tagen	134 - 144	133 - 142	276 - 295
nach 10 Tagen	135 - 145	134 - 142	278 - 296
nach 25 Tagen	138 - 148	133 - 142	275 - 295

Tab. 8: Dynasan 112-Dispersionen mit verschiedenen Myvacet® 9-08-Anteilen: mittlere Partikelgrößen während Lagerung bei 23 °C - Vergleich von verschiedenen Analysenmethoden.

zeigten keine Kristallisation. Hier wurde die Unterkühlung der Lipidschmelze zu tieferen Temperaturen hin verschoben. Beim 2. Aufheizen der Proben zeigte sich bei den Mischungsverhältnissen 5:1 bzw. 3:1 ein geringes Signal zwischen 14 und 15 °C, welches dem Schmelzen der α -Modifikation von Trilaurin zuzuordnen war. Daran schloss sich das fraktionierte Schmelzen der kristallisierten Lipidtröpfchen, beginnend zwischen 22 und 23 °C, an.

Die mittleren Partikelgrößen der Dispersionen veränderten sich während der Lagerung bei 23 °C nicht. Ebenso war die Partikelgröße unabhängig vom Mischungsverhältnis der verwendeten Lipide (Tab. 8).

4.3.3 Schlussfolgerungen zum Einsatz von Myvacet®

Die Untersuchungen lassen erkennen, dass zur Herstellung von Dynasan-Dispersionen der lipophilen Phase bis 16,7 % (Myvacet® 5-07) bzw. 50 % (Myvacet® 9-08) eines strukturell ähnlichen Acetoglycerids zugesetzt werden kann, ohne die Unterkühlung der Trilaurin-Schmelze so stark zu beeinflussen, dass diese bei Raumtemperatur auskristallisiert. Dabei spielt der Schmelzbereich des verwendeten Myvacet®-Typs eine wichtige Rolle. So zeigten sich bei der Verarbeitung des festen Myvacet® 5-07 (Smb. 41 - 46 °C) deutlich größere Probleme als bei dem flüssigen Myvacet®-Typ 9-08. Hier waren die Dispersionen über längere Zeit stabil.

Die hohe Elastizität und Dehnbarkeit von Myvacet®-Bulkmaterial wird durch den Zusatz von Dynasan zunehmend herabgesetzt. Ein Myvacet®-Anteil unter 50 % führt sehr schnell zu Sprödigkeit und starker Strukturierung des auskristallisierten

Materials. Die elastische Eigenschaften, hervorgerufen durch die bandförmige Struktur der α -Modifikation von Myvacet[®] [Alfin-Slater et al. 1958], können sich in der kristallisierten Mischung nur sehr bedingt entfalten, da die räumliche Ausdehnung dieser α -Form mit abnehmendem Myvacet[®]-Anteil immer stärker eingeschränkt wird. Des weiteren war die mechanische Widerstandsfähigkeit der eingetrockneten Filme mit der reiner Dynasan-Filme vergleichbar und demzufolge für eine Verwendung als Überzug nicht ausreichend (siehe 4.1.3.2).

Da sich die mechanischen Eigenschaften von Dynasan 112-Filmen durch einen Myvacet[®]-Zusatz nicht verbesserten, wurde dieser Weg zur Entwicklung einer Befilmungsrezeptur nicht weiter verfolgt. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit auch auf klärende Untersuchungen bezüglich der Ausbildung verschiedener Myvacet[®]-Modifikationen und deren Beeinflussung durch Dynasan-Zusätze verzichtet.

4.4 Zusatz von Polyvinylalkohol - Verbesserung der Filmbildung

Als weitere Möglichkeit zur Verbesserung der mechanischen und elastischen Eigenschaften eines Lipidüberzuges wurde der Einsatz eines makromolekularen Filmbildners in Betracht gezogen.

Bei der Untersuchung verschiedener Filmbildner-Weichmacher-Kombinationen [Schaal 1997] kam auch ein teilverseifter Polyvinylalkohol (Mowiol 5-88) zum Einsatz. In Abhängigkeit vom verwendeten Weichmacher zeigte sich bei Bruchfestigkeits-Testungen eine starke mechanische Widerstandsfähigkeit des Mowiol-Überzuges, die auf eine hohe Elastizität desselben zurückzuführen war.

Die einzelnen Typen von Polyvinylalkoholen unterscheiden sich durch den Hydrolysegrad und den Grad der Polymerisation. Für den in der pharmazeutischen Industrie vielfältig genutzten Hilfsstoff wurde durch die Aufnahme einer Monographie 'Polyvinyl alcohol' in die Pharmakopöe der USA (USP-NF) ein Qualitätsstandard für den Einsatz im pharmazeutischen Bereich festgelegt.

In den folgenden Untersuchungen sollte herausgefunden werden, ob der Zusatz von PVA Phospholipid-stabilisierte Dispersionen bezüglich ihrer Stabilität beeinflusst.

4.4.1 Zumischungen geringer PVA-Konzentrationen

In ersten Untersuchungen wurde einer stabilen Dispersion (VV02) verschiedene Mengen an PVA 22000 bzw. PVA 49000 zugesetzt. Die Menge wurde so gewählt, dass bezüglich des in der Dispersion enthaltenen Dynasans 2, 5, 10 bzw. 15 % PVA zugesetzt wurden. Die Mischungen wurden in Glas-Vials bei 23 °C gelagert.

Während einer 5-monatigen Lagerung zeigten die Rezepturen im Vergleich zur mittleren Partikelgröße und zum thermischen Verhalten der Ausgangs-Dispersion VV02 keinerlei Veränderungen. Die mittleren Partikelgrößen (PCS) lagen in einem Bereich von 150 - 160 nm. Die DSC-Kurven zeigten beim Aufheizen der Proben kein endothermes Signal, welches das Schmelzen kristallinen Dynasans angezeigt hätte. Nach der Abkühlphase, mit einem Kristallisationsereignis um -7 °C, trat beim erneuten Aufheizen ein fraktioniertes Schmelzen in jeweils sehr eng begrenzten Sektionen auf, was auf ein Kristallisieren des dispergierten Dynasans in den stabilen Emulsionströpfchen hindeutete (vgl. 4.1.3).

Zur Untersuchung von Filmbildungsverhalten und Filmeigenschaften wurden ca. 2 ml der Rezepturen auf Aluminiumfolie dünn aufgetragen und anschließend aus 30 cm Entfernung mit warmer Luft (ca. 40 °C) eingetrocknet. Es bildeten sich Filme mit einer rauen Oberfläche. Die Filme waren lediglich bei einem Zusatz von 2 und 5 % PVA 22000 sowie von 2 % PVA 49000 vollständig geschlossen. Mit höheren PVA-Konzentrationen zeigten sich stärker werdende Furchungen. Die Ränder der Filme waren stets durchgehend und bei den Zusätzen von 10 und 15 % PVA 49000 unter Faltenbildung verdickt.

Diese Beobachtungen decken sich mit den von Bouchama et al. [2002] erwähnten Filmbildungsvorgängen bei Emulsionen. Die Verdunstung von Wasser führt zu einer Verringerung der Dicke des Films und gleichzeitig beginnt die Filmbildung an den Rändern und pflanzt sich longitudinal in das Innere des Films fort. Somit bildet sich schnell ein fester, geschlossener Rand von kristallisierendem Lipid. Damit waren die Ausmaße des Films festgelegt. Aufgrund dessen und durch den in der trocknenden Dispersion begrenzten Feststoffanteil, riss der sich bildende Dynasan-Film an dünnen Stellen auseinander.

Die Filme wurden bei Raumtemperatur gelagert und nach 6 Tagen bezüglich ihrer mechanischen Eigenschaften untersucht. Die Lipidfilme wurden inklusive der Aluminiumfolie mehrmals über einen runden Stab hinweggezogen (Abb. 17) bzw. gefalzt, um die Elastizität des Filmes beurteilen zu können.

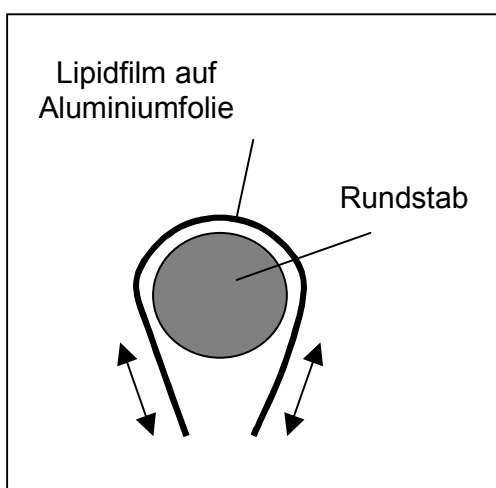


Abb. 17: Schemazeichnung zur Testung der mechanischen Belastbarkeit von Lipidfilmen mit Hilfe eines Rundstabes.



Abb. 18: Dynasan-Film mit 15 % PVA 49000: mechanischer Belastung durch Falzen (teilweise von der Unterlage abgelöst).

Dabei konnte man feststellen, dass die Filme generell beim Ziehen über eine Rundung Brüche, zum Teil über die ganze Breite des Films, zeigten. Dieses verstärkte sich deutlich beim Falzen (Abb. 18). Dabei brachen bei einem 2 %igen PVA-Zusatz kleinere Stücke aus dem Film heraus. Bei den Rezepturen mit 15 % PVA 22000 und den Rezepturen mit PVA 49000 zeigte sich beim Zerreißen der Filme ein deutliches Ausfransen der neu entstandenen Ränder.

Die spröden Eigenschaften des Triglycerids, das leichte Zerschneiden der Lipidfilme und die Entstehung von relativ scharfen Bruchkanten konnten somit durch den Zusatz von PVA zurückgedrängt werden.

4.4.2 Optimierung des PVA-Anteils in der Dispersion

Die Frage, ob ein PVA-Zusatz auch in höheren Konzentrationen möglich ist, sollte mit den folgenden Untersuchungen geklärt werden. Dazu verwendete man mit Mowiol 3-83 eine Polyvinylalkohol-Qualität, die mit 270 einen deutlich niedrigeren Polymerisationsgrad aufwies als die zuvor genutzten PVA-Typen.

Zunächst wurde eine 20 %ige Dynasan 112-Dispersion hergestellt (Bez.: Trilaurin-Dispersion 20 %ig (MF)). Diese wurde bezüglich der mittleren Partikelgröße (PCS: nach Hrst. 150 nm bzw. nach 4 Mon. 149 nm; LD: nach Hrst. 133 nm bzw. nach 4 Mon. 137 nm) und ihres thermischen Verhaltens (DSC: kein Signal beim Aufheizen) charakterisiert und damit der Ausgangszustand für die Mischungsversuche festgestellt. Des Weiteren wurde eine 20 %ige Mowiol-Lösung hergestellt, bei der mittels DSC überprüft wurde, dass keine kristallinen Anteile mehr anwesend waren (Messbereich 20 - 90 °C).

Die Herstellung der Mischungen erfolgte so, dass in einem Vial eine definierte Menge Dispersion vorgelegt, die abgewogene Mowiol-Lösung zugesetzt und anschließend das Vial unter kreisenden Bewegungen leicht geschüttelt wurde. Schon bei geringen Mowiol-Zusätzen bildeten sich nach 10 - 15 min am Boden des Gefäßes filmartige Strukturen aus. Beim Zusatz höherer Mowiol-Mengen konnte man deutlich Ausflockungen erkennen. Diese Mischungen zeigten sehr schnell eine halbfeste Konsistenz. Die Untersuchungen einer dieser halbfesten Mischungen mittels DSC direkt nach deren Herstellung zeigten deutlich endotherme Signale um 35,8 und 45,3 °C, welche auf die Anwesenheit von Trilaurin in β' - und β -Modifikation hindeuteten. Der kristalline Anteil betrug 16,4 % der eingesetzten Dynasan-Menge.

Beim Abkühlen zeigte sich schon ein Kristallisationspeak um 9,6 °C, was auf das Vorhandensein von Dynasan in bulkähnlichen Strukturen schließen ließ. Ein weiteres, deutlich größeres Kristallisationsereignis folgte um -5,9 °C. Aus dem Vergleich der aufgetretenen Schmelzwärmen (-2,76 bzw. -6,42 J g⁻¹) ließ sich schlussfolgern, dass ca. 70 % des Dynasans noch im Zustand einer unterkühlten Schmelze in dispergierten Tröpfchen vorlag.

Das teilweise Auskristallisieren des Dynasan 112 wurde vermutlich durch das Herstellungsverfahren hervorgerufen. Einfaches Zuschütten der Mowiol-Lösung zur vorgelegten Dispersion ließ die PVA-Konzentration in einzelnen Bereichen der Rezeptur relativ hoch werden. Durch die hohe Anzahl von Makromolekülen konnten diese in stärkerem Ausmaß mit dem als Stabilisator eingesetzten Phospholipid wechselwirken. Es lässt sich nun spekulieren, ob den in der Schmelze vorliegenden Dynasan-Molekülen eine Ordnung über Phospholipid-Polyvinylalkohol-Interaktionen aufgezwungen und damit homogene Keimbildungen initialisiert wurden, die dann eine Kristallisation ermöglichten. Wahrscheinlicher erscheint allerdings, dass die Phospholipide durch die Wechselwirkungen mit PVA aus der Grenzfläche Trilaurin-Wasser entfernt wurden und diese Destabilisierung durch eine Anlagerung von PVA-Segmenten nicht ausreichend kompensiert werden konnte. Somit bestände die Möglichkeit der Koaleszens der Dynasan-Tröpfchen und damit natürlich eine größere Wahrscheinlichkeit für die Bildung von Kristallisationskeimen in dem sich vergrößernden Volumen.

In weiteren Untersuchungen sollte nun nachgeprüft werden, ob durch Modifikation des Mischvorganges die Kristallisation von Dynasan unterdrückt werden kann. Dazu wurden 20 g der stabilen Dynasan-Dispersion in einem Glas-Vial vorgelegt und nun unter ständigem Rühren (kleiner Rührfisch, 900 U min⁻¹) derselben 20 g einer entsprechend konzentrierten Mowiol-Lösung langsam zugetropft. Die fertigen Mischungen sollten jeweils 10 % Dynasan 112 sowie Mowiol 3-83 in 1-Prozent-Abstufungen von 1 bis 10 % enthalten. Die Rezeptur mit 10 % Mowiol wies schon eine Stunde nach Herstellung halbfeste Eigenschaften auf. Alle anderen Mischungen wurden bei 23 °C gelagert und bezüglich mittlerer Partikelgröße (PCS, LD) und thermischen Verhaltens (DSC) in Abständen untersucht. Nach drei Tagen Lagerung war auch die Mischung mit 9 % Mowiol halbfest geworden und wurde deshalb nicht weiter untersucht. Bei Mischungen mit 6 und weniger % Mowiol 3-83 änderten sich

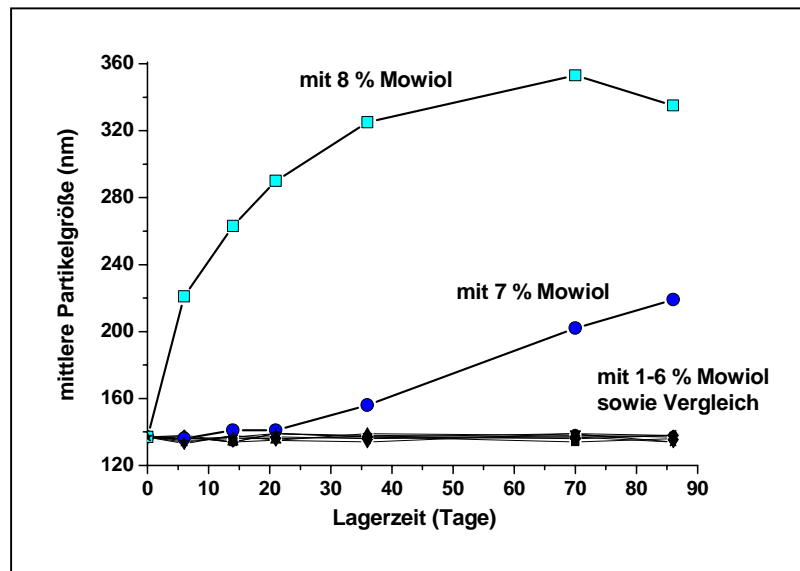


Abb. 19: Zumischung verschieden konzentrierter Mowiol 3-83-Lösungen zu Phospholipid-stablisierter Dynasan 112-Dispersion: mittlere Partikelgrößen (LD) während der Lagerung bei 23 °C.

die mittleren Partikelgrößen (LD) im Vergleich zur Dynasan 112-Dispersion ohne Mowiol-Zusatz nicht (Abb. 19). Untersuchungen der Proben mittels PCS führten, mit Werten für die mittlere Partikelgröße zwischen 150 und 160 nm, zu vergleichbaren Ergebnissen. Auch bei einer abschließenden Analyse nach 9-monatiger Lagerung wurden mit 135 - 141 nm (LD) vergleichbare Werte ermittelt und somit keine Veränderung der Größe der dispergierten Dynasan-Tröpfchen festgestellt. Unabhängig von der Lagerzeit waren bei allen 6 Systemen mindestens 90 % der vermessenen Partikel kleiner als 270 nm.

Verfolgt man das thermische Verhalten der Rezepturen, so zeigte sich beim Zusatz höherer Mengen Mowiol nach gewissen Lagerzeiten geringe endotherme Signale beim Aufheizen bis 60 °C. Detektiert man beim ersten Aufheizen nur ein Signal für das Schmelzen der β -Modifikation, so lässt sich dieser Peak mit dem Schmelzpeak beim zweiten Aufheizen hinsichtlich der auftretenden Schmelzwärmen vergleichen. Detektiert man jedoch beim ersten Aufheizen weitere Signale in anderen Temperaturbereichen, d.h. sie können anderen Modifikationen zugeordnet werden, so muss man für die quantitative Interpretation sicherstellen, ob zwischen diesen endothermen Signalen exotherme Ereignisse auftreten, die dann Hinweis auf den Modifikationswandel einer bestimmten Stoffmenge geben würden. Ist keine Rekristallisation zwischen zwei Schmelzpeaks feststellbar, so handelt es sich um das Schmelzen von verschiedenen kristallinen Strukturen, die bei Raumtemperatur nebeneinander existieren.

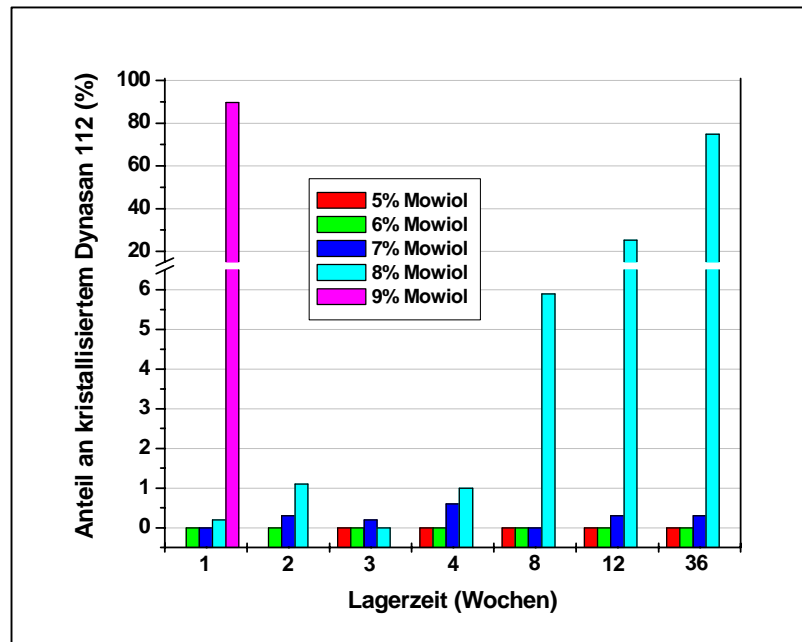


Abb. 20: Mischungen einer Phospholipid-stabilisierten Dynasan 112 - Dispersion mit Mowiol 3-83 - Lösungen unterschiedlicher Konzentration: Anteile kristallinen Materials in Abhängigkeit von der Lagerzeit (DSC).

Zur Auswertung der DSC-Kurven, wurden mit $127,1 \text{ J g}^{-1}$ (β' -Mod.) und $178,9 \text{ J g}^{-1}$ (β -Mod.) die von Ollivon et al. [1982] ermittelten Schmelzwärmen herangezogen.

Nach einer Lagerzeit von 70 Tagen stieg bei der Dispersion mit 8% Mowiol der kristalline Anteil von Dynasan auf 5,9 %, nach 3 Monaten auf 25,3 % und nach 9 Monaten Lagerung auf 74,9 %. Bei der Rezeptur mit 7 % Mowiol blieb der detektierte kristalline Anteil jeweils unter 1,0 %. Bei Mowiol-Konzentrationen von 6 % und weniger waren über den gesamten Beobachtungszeitraum keine kristallinen Strukturen detektierbar. In der Abbildung 20 wurden die Ergebnisse der thermischen Untersuchungen für Mowiol-Konzentrationen von 5 bis 9 % zusammengefasst.

Als Fazit dieser Untersuchungen ist festzuhalten, dass es möglich ist, Phospholipid-stabilisierten Dynasan 112 - Dispersionen bis zu 6 % Mowiol 3-83 in wässriger Lösung zuzusetzen, ohne dass dies die Stabilität der dispergierten unterkühlten Schmelze bezüglich Partikelgröße und Kristallisationstendenz nachteilig beeinflusst. Als tolerierbarer Anteil kristallisierten Dynasans in einer Dispersion wurde 1 % festgelegt. Diese Grenzziehung ist vertretbar, da die Bildung kristallinen Materials an die Anwesenheit von Schaum auf der Oberfläche der Dispersion gebunden scheint. Das dispergierte Trilaurin in der Rezeptur selbst ist jedoch weiterhin ausreichend durch das verwendete Phospholipid stabilisiert.

4.5 Direkte Stabilisierung mit Phospholipid und Polyvinylalkohol in Kombination

Im vorangegangenen Kapitel wurde beschrieben, dass Phospholipid-stabilisierten Dispersionen eine gewisse Menge PVA zugesetzt werden kann, ohne die Stabilität der Rezepturen zu beeinflussen. Zur Vereinfachung der Herstellung sollte nun herausgefunden werden, ob PVA gleich bei der Herstellung der Dispersionen der wässrigen Phase zugesetzt werden kann.

In den Rezepturen wurden dazu die Mengenanteile von Dynasan 112 (20 %) und Phospholipid (4,8 %) beibehalten. In der wässrigen Phase wurden 3 bzw. 5 % Mowiol 3-83 gelöst. Beide erwärmten Phasen wurden danach vereinigt und dem zweistufigen Homogenisierungsprozess unterzogen (D-20/M3-3/S100-4,8 ; D-20/M3-5/S100-4,8).

Direkt nach der Herstellung wurden mittlere Partikelgrößen (LD inkl. PIDS) von 913 bzw. 1072 nm ermittelt. Die D 90 %-Werte liegen bei 1382 bzw. 1839 nm. Zum Vergleich seien hier die Daten für die Dynasan-Dispersion 'Trilaurin-Dispersion 20%ig (MF)' aufgeführt: Mittelwert um 140 nm, D 90 %-Wert um 270 nm.

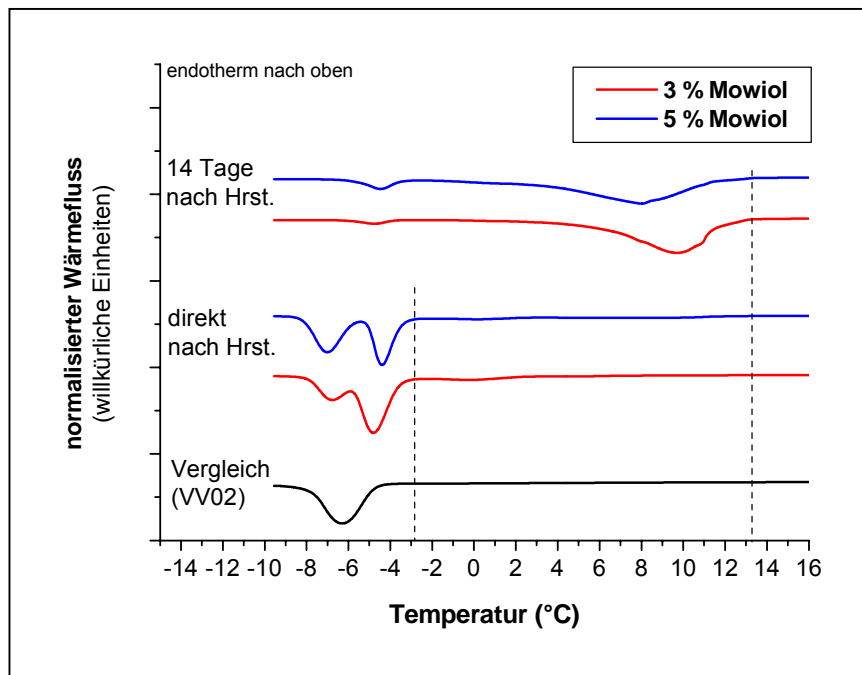


Abb. 21: Dispergierungsversuch durch Zumischen von 3 bzw. 5 % Mowiol 3-83 zur wässrigen Phase vor der Homogenisation: Kristallisationstendenz während Lagerung bei 23 °C im Vergleich zu einer Dispersion ohne Mowiol-Zusatz (DSC - Abkühlphase nach Aufheizen auf 55 °C, Kühlrate 5 K min⁻¹).

Bei DSC-Untersuchungen direkt nach der Herstellung zeigten sich beim ersten Aufheizen (Heizrate 5 °C min^{-1}) keine Signale. Die anschließende Abkühlphase und das zweite Aufheizen wiesen jedoch, verglichen mit einer reinen Dynasan-Dispersion (VV02), deutliche Abweichungen auf (Abb. 21). So erfolgte die Kristallisation von Dynasan in zwei Stufen und setzte bei ca. $-2,8\text{ °C}$ ein (Vergleich um $4,2\text{ °C}$). Durch das Vorliegen einer breiten Partikelgrößenverteilung mit einem hohen Anteil größerer Partikel, tritt die Kristallisation schon bei höheren Temperaturen auf. Nach einer 2-wöchigen Lagerung ließ sich der Beginn der Kristallisation schon ab 13 °C detektieren. Dieses Verhalten lässt darauf schließen, dass das Triglycerid nun zu großen Anteilen nicht mehr fein dispergiert, sondern in einem bulkähnlichen Zustand in der Rezeptur vorliegt. Schon beim ersten Aufheizen der gelagerten Systeme zeigten sich endotherme Signale (Abb. 22). Ungewöhnlicherweise detektierte man neben einem Peak, welcher dem Schmelzen der β -Modifikation zugeordnet werden konnte (Peak-Max. $45,6\text{ °C}$), auch ein Ereignis, welches auf die Anwesenheit der β' -Modifikation hindeutete. Normalerweise vollzieht sich die $\beta' \rightarrow \beta$ -Umwandlung schon nach kurzer Zeit [Precht 1977]. Es ist somit erstaunlich, nach 14 Tagen Lagerung noch Anteile an β' -Modifikation in diesem Ausmaß vorzufinden. Beim weiteren Aufheizen folgte ein exothermes Ereignis, welches die teilweise Rekristallisation der β' -Modifikation anzeigte.

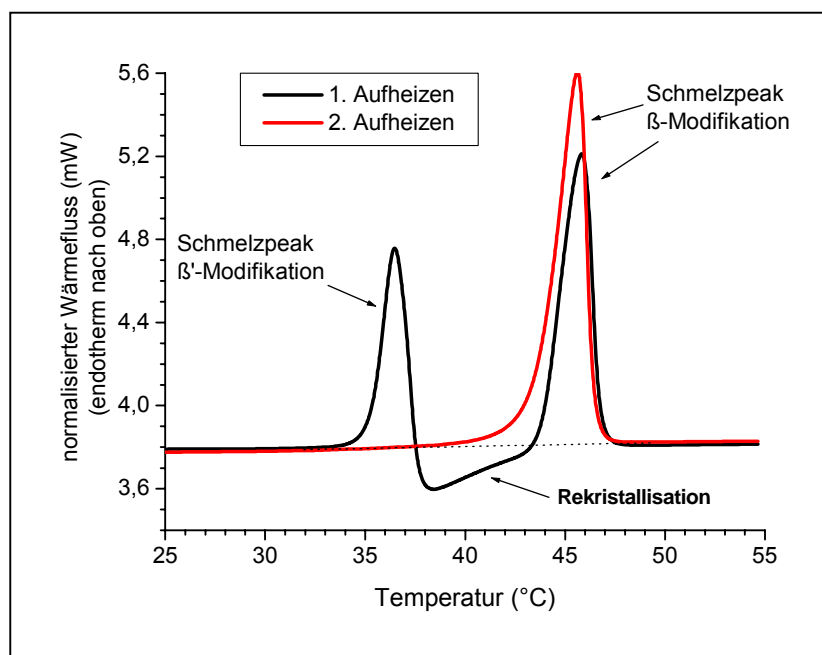


Abb. 22: Dispergierungsversuch durch Zumischen von 5 % Mowiol 3-83 zur wässrigen Phase vor der Homogenisation (D-20/M3-5/S100-4.8): DSC-Kurven nach 2-wöchiger Lagerung bei 23 °C (1. und 2. Aufheizen auf 55 °C , Heizrate 5 K min^{-1}).

Vergleicht man die Schmelzwärmen der jeweiligen Signale (Peakflächen) und berechnet die jeweiligen Stoffumsätze (mit $127,1 \text{ J g}^{-1}$ für β' -Mod. bzw. $178,9 \text{ J g}^{-1}$ für β -Mod. [Ollivon und Perron 1982]), stehen die Ereignisse beim ersten Aufheizen für das Schmelzen von 133 mg (β' -Mod.) bzw. 171 mg (β -Mod.) Dynasan 112. Demgegenüber steht beim zweiten Aufheizen das Schmelzen von insgesamt 231 mg Dynasan 112 (β -Mod.). Diese Konstellation lässt den Schluss zu, dass in der untersuchten Rezeptur beide Modifikationen nebeneinander vorlagen und dass sich nur zirka die Hälfte des in β' -Modifikation vorliegenden Dynasans in die thermodynamisch stabilere β -Modifikation umwandelte. Die zeitliche Verzögerung der $\beta' \rightarrow \beta$ -Umwandlung ist an das Vorhandensein von Polyvinylalkohol geknüpft (siehe auch 4.4.2). Die Reduktion des Phospholipidanteils auf 3 %, bezogen auf die Gesamtrezeptur, brachte keinerlei Verbesserung hinsichtlich der Stabilität der Dispersionen (D-20/M3-X/S100-3). In Abhängigkeit von der Mowiol-Konzentration veränderte sich die Konsistenz im Laufe der Lagerung bei 23 °C. Nach drei Tagen stellte man mit abnehmender Mowiol-Konzentration (10, 7, 5 und 3 %) eine Zunahme der Konsistenz von zähflüssig bis salbenartig fest. Nach 17 Tagen war allein die Rezeptur 'D-20/M3-10/S100-3' noch frei fließend.

Bei thermoanalytischen Untersuchungen (DSC) zeigten sich direkt nach der Herstellung beim ersten Aufheizen keine Schmelzpeaks. Das Trilaurin befand sich somit noch im Zustand der unterkühlten Schmelze. Schon nach 4 Tagen detektierte man endotherme Signale, welche der β' - sowie der β -Modifikation von Trilaurin zugeordnet werden konnten. Mit zunehmender PVA-Konzentration verringerte sich das Ausmaß der Schmelzpeaks und das Verhältnis zwischen den zwei Signalen verschob sich zugunsten der β' -Modifikation und verschwand nahezu bei 'D-20/M3-10/S100-3'. Die Kristallisation des Triglycerids erfolgte zum Teil, wie für dessen Bulkmaterial typisch, schon bei Temperaturen um 14 °C. Mit zunehmender Lagerzeit verstärkte sich das bulkähnliche Verhalten von Trilaurin in den Rezepturen.

Westesen und Siekmann [1997] konnten mit dem Einsatz von Lipoid S75 eine verbesserte Stabilisatorwirkung bei Tripalmitin-Dispersionen erzielen, als dies beim Einsatz reinerer Phospholipide (Lipoid S100) möglich war. Diese Beobachtungen wurden auf das Vorhandensein von Verunreinigungen aus dem Rohlecithin (z.B. Glycolipide) zurückgeführt.

Aus diesem Grund wurde in den folgenden Untersuchungen Lipoid S75 als Stabilisator eingesetzt. Die hergestellten Proben 'D-20/P3-3/S75-3' und 'D-20/P3-5/S75-3' wiesen schon einen Tag nach Herstellung eine verfestigte Oberfläche auf. Durch starkes Schütteln brach diese auf und der darunter liegende flüssige Rezepturanteil trat hervor. Untersuchungen mittels DSC zeigten endotherme Signale sowohl für die β' - (35,1 bzw. 35,5 °C) als auch für die β - Modifikation (44,6 bzw. 45,0 °C). Auch nach drei Monaten Lagerung konnte auf diese Weise Trilaurin, in β' -Modifikation vorliegend, nachgewiesen werden.

Zum bestätigenden Nachweis des β' - β -Übergangs wurden Röntgendiffraktogramme während des Aufheizens einer instabilen Rezeptur (D-20/P3-3/S75-3) aufgezeichnet (Abb. 23). Die Probe lagerte bis zu diesem Zeitpunkt 39 Tage bei 23 °C. Man erkennt sehr schön die Verschiebung der Peaklagen B (214-Reflex) und C (302-Reflex) ab 27,2 °C, welche bei 43,6 °C ein Ausmaß von ca. 0,3 ° erreicht. Diese Beobachtungen decken sich mit den von Precht [1977] angeführten Daten. Auch er beschreibt die Verschiebung der genannten Peaklagen hin zu kleineren Winkeln, d.h. es weiten sich beim Aufschmelzen bestimmte Netzebenenabstände im Kristallgitter. Dem gegenüber veränderte sich die Peaklage A bei 19,25 ° (111-Reflex) nicht.

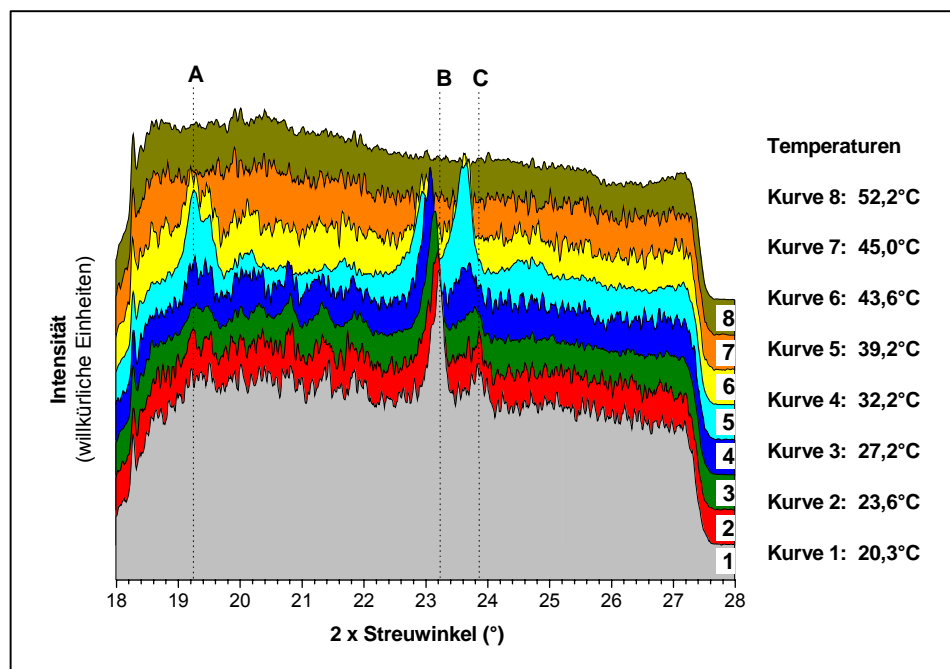


Abb. 23: Stabilisierungsversuch mit einer Kombination aus Mowiol 3-83 und Lipoid S75 (Dispersion D-20/P3-3/S75-3): temperaturabhängige Untersuchung mittels Röntgendiffraktometrie, 39 Tage nach Herstellung (WAXS).

Die aufgeführten Millerschen Indizes sind allesamt der stabilen β -Modifikation zuzuordnen. Precht und Frede [1977] geben mit 20,95 ° (316-Reflex) und 22,92 ° (600-Reflex) typische Peaklagen der β' -Modifikation an. Beim vorliegenden Diffraktogramm für 20,3 °C erkennt man den überlagerten 600-Reflex als aufsteigende Schulter am 214-Reflex der β -Modifikation. Bei 20,95 ° konnte kein Signal detektiert werden. Ab einer Temperatur von 44,3 °C waren keine signifikanten endothermen Signale mehr detektierbar. Das Dynasan lag bei dieser Temperatur als Schmelze vor.

Die Untersuchungen zeigen, dass die Detektion der thermodynamisch instabilen β' -Modifikation mittels Röntgendiffraktometrie nicht eindeutig möglich war. Die Konzentration des kristallinen Materials in den dickflüssigen Zubereitungen erwies sich als zu gering bzw. die Auflösung der verwendeten Messanordnung reichte nicht aus. Dies zeigte sich im ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnis der Messungen. Die DSC erwies sich somit für diese Art von Untersuchungen als die deutlich empfindlichere Methode und wurde aus diesem Grund verstärkt eingesetzt.

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorstehenden Untersuchungen, dass der Einsatz einer Kombination von PVA (Mowiol 3-83) und Phospholipid (Lipoid S75 bzw. S100) zur Stabilisation von Dynasan als unterkühlte Schmelze nicht möglich ist. Werden vor dem Homogenisationsprozess Mowiol der wässrigen bzw. Lipoid S der lipophilen Phase zugemischt, so ist es nicht möglich stabile Dispersionen zu produzieren. Sehr schnell tritt zumindest eine teilweise Kristallisation des Dynasans auf. Eine Variation der Phospholipid-Konzentration bzw. der Einsatz von Phospholipid-Typen unterschiedlichen Reinheitsgrades zeigte keine Verbesserung hinsichtlich der Stabilität der entstandenen Rezepturen. Allein die Erhöhung des Mowiol-Anteils in den Systemen brachte eine leichte, jedoch keineswegs befriedigende Verbesserung hinsichtlich der Unterdrückung der Kristallisation.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen war das nachträgliche Zusetzen von wässrigen Mowiol-Lösungen zu einer Phospholipid-stabilisierten Trilaurin-Dispersion in gewissem Umfang möglich, ohne dass dies eine Auswirkung auf die Stabilität der Dispersion gehabt hätte (vgl. 4.4.2). Die Ursachen für die beobachteten Instabilitäten bei einer kombinierten Stabilisierung durch Phospholipid und PVA sind somit bei der Herstellung zu suchen.

Die Hochdruckhomogenisation fand in einem Temperaturbereich von 60 bis 70 °C statt. Unter diesen Bedingungen ist es vorstellbar, dass sich das Phospholipid auch in der wässrigen Phase verteilt und dort mit dem Polymer in Wechselwirkung treten kann.

Jönsson et al. [1998] untersuchten, inwieweit die Anwesenheit von Polymeren auf die Erniedrigung der Oberflächenspannung mit steigendem Tensid-Zusatz Einfluss nahm. In Abhängigkeit von der eingesetzten Polymerkonzentration detektierten die Autoren mit zunehmenden Tensid-Konzentrationen zunächst einen Abfall der Oberflächenspannung. Die weitere Zugabe von Tensid führte zur Ausbildung eines Plateaus. Erst bei höheren Tensid-Konzentrationen zeigte sich erneut ein Abfall der Oberflächenspannung. Interpretiert wurden diese Beobachtungen mit einer plötzlich einsetzenden Verbindung des Tensids mit dem Polymer. Die Tensid-Konzentration zu Beginn der Plateau-Bildung wird als 'critical association concentration' (CAC) bezeichnet.

Für die untersuchten Dispersionen lässt sich daraus schließen, dass durch mögliche Adsorptionsvorgänge Phospholipid an Polymermoleküle gebunden wird und damit nicht mehr für eine Stabilisierung der neu entstehenden Grenzflächen zur Verfügung steht. Es bilden sich dadurch größere dispergierte Trilaurin-Tröpfchen, in denen die Wahrscheinlichkeit einer homogenen Keimbildung mit anschließender Kristallisation des Triglycerids erwartungsgemäß ansteigt.

Um das Verhalten des Phospholipids an der Grenzfläche Trilaurin-Wasser genauer zu untersuchen, wurde Dynasan 112 mit zirka 25 % Phospholipid Lipoid S100 aufgeschmolzen, gemischt und anschließend auf einem Objektträger auskristallisiert. Eine erwärmte Mowiol-Lösung ($1 \cdot 10^{-2} \text{ mol l}^{-1}$) wurde so zugegeben, dass diese sich unter das Deckglas saugte. Die Grenzfläche fest-flüssig wurde mittels Polarisationsmikroskopie untersucht. In den Abbildungen 24 und 25 ist an der Grenzfläche deutlich der Austritt von Phospholipid aus der kristallisierten Lipidphase in die wässrige Phase hinein zu beobachten. Es bilden sich neben vesikulären Strukturen auch flüssigkristalline Bereiche aus.

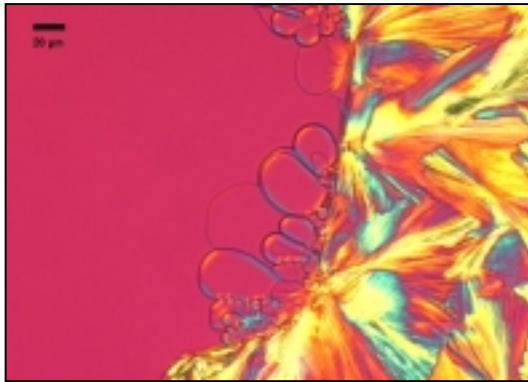


Abb. 24: Grenzfläche Mowiol 3-83-Lösung - Trilaurin/Phospholipid (kristallin): Austritt von Phospholipid - Ausbildung vesikulärer und flüssigkristalliner Strukturen (Balken: 20µm).

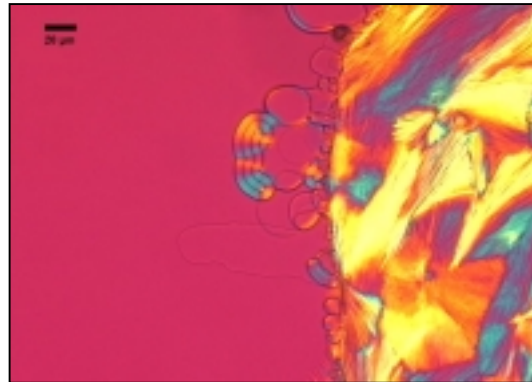


Abb. 25: Grenzfläche Mowiol 3-83-Lösung - Trilaurin/Phospholipid (kristallin): Austritt von Phospholipid - Ausbildung vesikulärer und flüssigkristalliner Strukturen (Balken: 20 µm).

Auch in der flüssig-flüssig Grenzfläche beobachtete man diese Vorgänge. Wird eine geschmolzene Trilaurin-Phospholipid-Mischung auf einen erwärmten Objektträger aufgetragen und mit einer PVA-Lösung in Kontakt gebracht, so zeigt sich vergleichbares Verhalten. In Abbildung 26 ist die zeitliche Veränderung des hochdynamischen Systems im Bereich der Grenzflächen festgehalten.

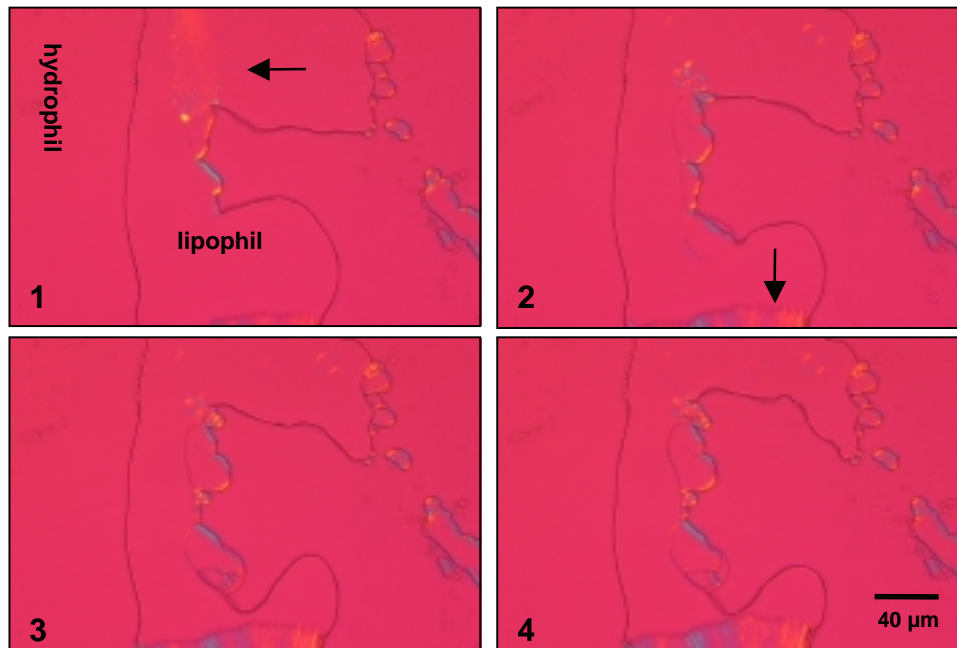


Abb. 26: Grenzfläche Mowiol 3-83-Lösung - Trilaurin/Phospholipid-Schmelze: Bildung vesikulärer und flüssigkristalliner Strukturen (Pfeile) in der lipophilen Phase (1-4 in zeitlich Abfolge, 23 Minuten).

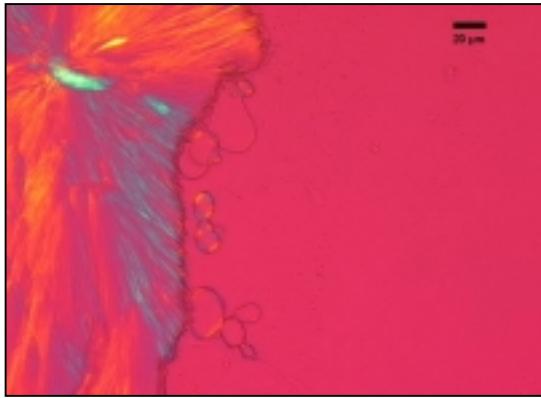


Abb. 27: Trilaurin-Phospholipid-Mischung (kristallisierend): vesikulärere Phospholipid-Strukturen in Mowiol-Lösung (Balken: 20 µm).

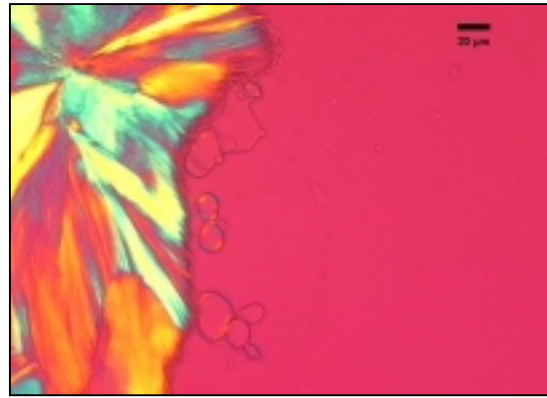


Abb. 28: Trilaurin-Phospholipid-Mischung (kristallisierend): vesikulärere Phospholipid-Strukturen in Mowiol-Lösung (Balken: 20 µm).

In den Abbildungen 27 und 28 (Beobachtungszeitraum von 30 Minuten) erkennt man, dass kristallisierendes Trilaurin, die durch den Austritt von Phospholipid gebildeten Strukturen, in keiner Weise beeinflusst. Daraus lässt sich ableiten, dass es sich nicht um stabilisierte lipophile Bereiche, sondern um vesikuläre Strukturen handelt.

Ungewöhnlicher Weise konnte bei den instabilen Proben, zum Teil über Monate, die instabile β' -Modifikation von Trilaurin mittels DSC nachgewiesen werden. Die Umwandlung der β' - in die thermodynamisch stabilere β -Modifikation wurde durch die Anwesenheit von Polyvinylalkohol-Molekülen deutlich gehemmt.

Da weiterführende Untersuchungen fehlen, lässt sich an dieser Stelle allerdings nur vermuten, dass durch Wechselwirkung der PVA- mit den Trilaurin-Molekülen im Grenzbereich Trilaurin-Wasser, diese in ihrer Umlagerung zur stabileren Anordnung behindert wurden. Im Rahmen dieser Arbeit war die Klärung dieses Phänomens jedoch von untergeordnetem Interesse und wurde nicht weiter verfolgt.

4.6 Untersuchungen an der Grenzfläche Trilaurin-Wasser

Auf der Suche nach einer Stabilisierungsmöglichkeit für disperse Systeme ist das Wissen um die Eigenschaften von Grenzflächen bzw. deren Veränderungen durch die Adsorption grenzflächenaktiver Stoffe essentiell. Umfangreiche Studien zur Adsorption von PVA unterschiedlicher Qualität an einer Paraffin-Wasser-Grenzfläche führten Lankveld et al. [1972a-c] durch. Dabei wurde auch die Emulgierbarkeit von Paraffin in wässrigen PVA-Lösungen beurteilt.

Im Folgenden wird der Einfluss von PVA auf die Grenzfläche Trilaurin-Wasser untersucht. Dafür wurde mit Mowiol 3-83 ein Polyvinylalkohol ausgewählt, welcher einen niedrigen Polymerisationsgrad aufweist.

4.6.1 Adsorption von Polymer an der Grenzfläche

Aufgrund des hohen Schmelzpunkts von Dynasan 112 - Bulkmaterial (um 46 °C) waren die Vorgänge an einer flüssig-flüssig Grenzfläche bei Raumtemperatur experimentell nicht zugänglich. Aus diesem Grund wurden die Untersuchungen mit Hilfe der Tropfenprofilanalyse (PAT1, Sinterface Technologies, D-Berlin) in Anlehnung an die Homogenisationsbedingungen bei 60 bzw. 70 °C vorgenommen (vgl. 3.2.1).

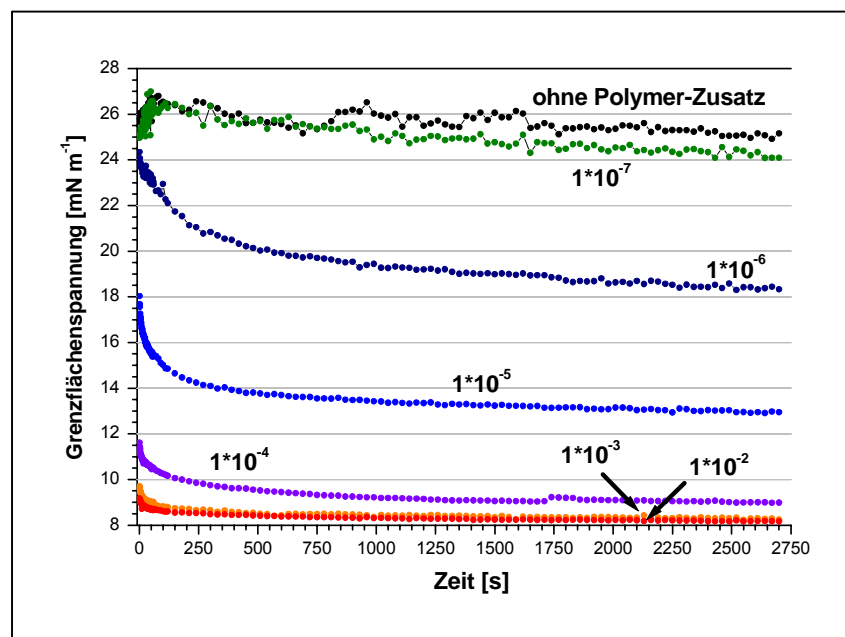


Abb. 29: Grenzflächenspannung zwischen wässrigen Mowiol 3-83 - Lösungen und Dynasan 112 in zeitlicher Abhängigkeit bei 60 °C (Konzentrationen in mol l⁻¹).

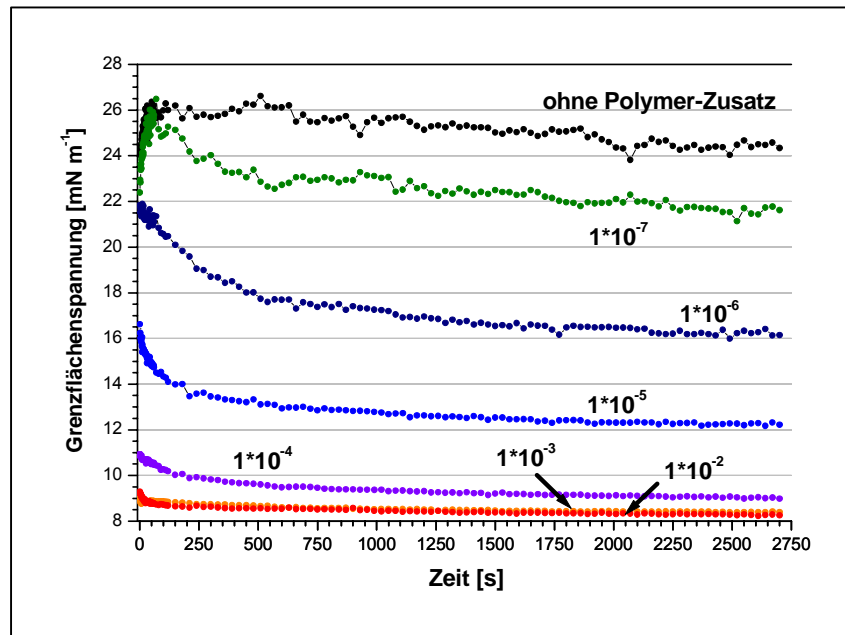


Abb. 30: Grenzflächenspannung zwischen wässrigen Mowiol 3-83 - Lösungen und Dynasan 112 in zeitlicher Abhängigkeit bei 70 °C (Konzentrationen in mol l^{-1}).

In den Abbildungen 29 und 30 ist der zeitliche Verlauf der Grenzflächenspannungen in Abhängigkeit von der Konzentration der eingesetzten Mowiol-Lösung bei 60 bzw. 70 °C dargestellt.

Verfolgt man den Verlauf der Messkurven, so fällt das kurzzeitige Ansteigen der Werte bei Wasser bzw. bei sehr niedrig konzentrierter Mowiol-Lösung ($10^{-7} \text{ mol l}^{-1}$) in den ersten 60 Sekunden auf. Der Anstieg ist auf thermische Effekte zurückzuführen. Unter den gewählten Temperaturbedingungen ist es sehr schwierig, eine ausreichende Temperierung der zugeführten Mowiol-Lösung sicherzustellen. Somit können leichte Temperaturunterschiede zwischen der Trilaurin-Schmelze und der PVA-Lösung auftreten. Bei Untersuchungen mit höheren Mowiol-Konzentrationen wird dieser Effekt durch die rasche Adsorption von Polymer an der Grenzfläche überkompensiert und somit nicht beobachtet.

Da von der beginnenden Ausbildung des Tropfens bis zum Start der Messung zirka 2 bis 3 Sekunden vergingen und währenddessen schon Polymer an der Grenzfläche adsorbierte, lagen die ersten detektierten Werte deutlich unter der jeweiligen Grenzflächenspannung Trilaurin-Wasser. Diese Erscheinung verstärkte sich mit zunehmender Mowiol-Konzentration, da Polymermoleküle in größerer Zahl an die Grenzfläche gelangten und dort adsorbierten.

Erwartungsgemäß verringerte sich mit ansteigender Polymerkonzentration die Grenzflächenspannung in vergleichbaren Zeiträumen. Bei Konzentrationen über $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$ konnte keine weitere Absenkung der Grenzflächenspannung beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung ist in der begrenzten Fläche und damit in der begrenzten Anzahl von Adsorptionsplätzen zu suchen. In jedem Fall kann ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Effekt durch eine gesättigte Lösung hervorgerufen wurde, da sich Polyvinylalkohol-Lösungen beliebig konzentrieren oder mit Wasser verdünnen lassen.

Scheutjens et al. [1979] entwickelten für die generelle Beschreibung der Adsorption von Polymeren das Gitter-Modell: Polymersegmente und Lösungsmittelmoleküle belegen Gitterplätze, die in Schichten parallel zur Grenzfläche liegen. Aufbauend auf diese Arbeit untersuchten sie die theoretische Verteilung der verschiedenen Konformationen (loops, trains, tails) bei adsorbierten Polymeren [1980]. Dabei zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit sowohl der Anzahl adsorbierter Segmente eines Polymermoleküls als auch der Ausbildung von 'loops' (Schlaufen) und 'tails' (Schwänzen) von der eingesetzten Polymerkonzentration. Betrachtet man ein Molekül, so verringern sich mit zunehmender Polymerkonzentration zum einen die Kontaktstellen pro Molekül und zum anderen falten sich die verbleibenden Segmente in größer werdenden Schlaufen.

Nach Lankveld und Lyklema [1972a] hängt die Grenzflächenspannung nicht allein von der Anzahl der adsorbierten Segmente (trains) pro Flächeneinheit und deren Wechselwirkungen ab, sondern wird auch von der freien Wechselwirkungs-Energie pro Segment in den 'loops' (Schlaufen) der adsorbierten Moleküle und der mittleren Schlaufen-Länge beeinflusst. Durch größere Schlaufen verstärkt sich deren gegenseitige Abstoßung. Aus diesem Grund findet man auch noch nach längeren Messzeiten ein minimales Absinken der Grenzflächenspannung, da adsorbierte Moleküle ihre Konformation ändern.

Aus den Daten der Tropfenprofilanalyse lassen sich die Adsorptionsisothermen für Mowiol 3-83 ableiten. Dazu benötigt man die Grenzflächenspannung nach 'unendlicher Adsorptionszeit'. Konstante Werte für die Grenzflächenspannung dürfen in diesem Zusammenhang laut Lankveld und Lyklema [1972a] nicht als ein durch Diffusion ganzer Polymermoleküle kontrollierter Gleichgewichtszustand interpretiert werden. Es handelt sich vielmehr um ein dynamisches Gleichgewicht hinsichtlich der Anzahl adsorbierter Polymersegmente.

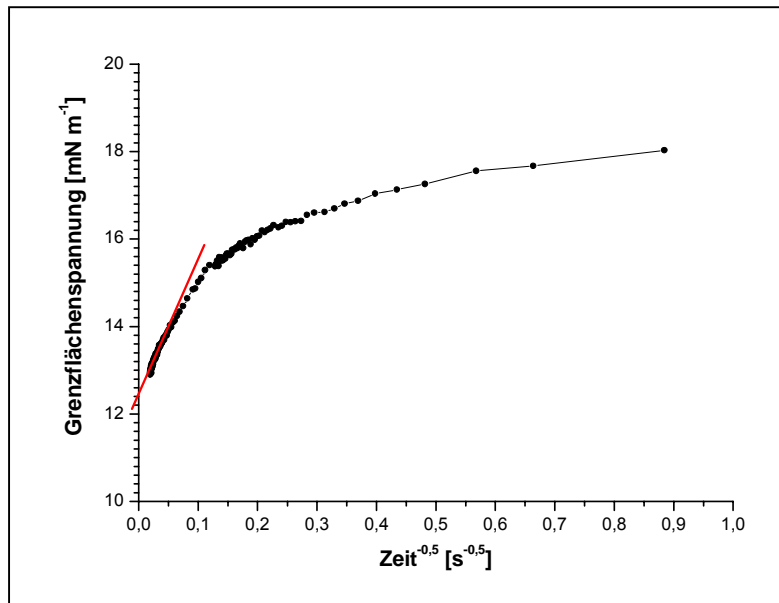


Abb. 31: Ermittlung der Grenzflächenspannung nach 'unendlicher Adsorptionszeit' durch Extrapolation via Langzeitnäherung (Beispiel: Mowiol 3-83-Lösung 10^5 mol l^{-1} ; Grenzfläche Dynasan 112 - Wasser bei 60°C).

Bei der Darstellung der Ergebnisse als Funktion von $t^{0,5}$ [Makievski et al. 1997] wird es möglich, die Grenzflächenspannung nach 'unendlicher Adsorptionszeit' zu ermitteln (siehe 3.3.5). Dazu wurden die Werte für die Grenzflächenspannung bis $0,025 \text{ s}^{0,5}$ einer linearen Regression unterzogen und der Schnittpunkt mit der Ordinate bestimmt (Abb. 31). Durch die Vermessung unterschiedlich konzentrierter Mowiol-Lösungen ergaben sich die in Abbildung 32 dargestellten Werte für 60 und 70°C . Schon eine Mowiol-Konzentration von $1 \cdot 10^{-7} \text{ mol l}^{-1}$ bewirkte eine geringfügige Abnahme der Grenzflächenspannung. Die Absenkung verstärkte sich mit zunehmendem Polymeranteil bis zu einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$. Eine weitere Erhöhung der Mowiol-Konzentration wirkt sich nur unwesentlich auf die Grenzflächenspannung aus. Vergleicht man die Daten hinsichtlich der Temperatur, so führt ein Unterschied von 10 K schon bei Systemen ohne Polymerzusatz zu einer Verringerung der Grenzflächenspannung um 2 mN m^{-1} . Diese Differenz findet sich in etwa auch bei der Vermessung polymerhaltiger Systeme mit steigenden Mowiol-Konzentrationen wieder. Hier betrugen die Unterschiede 1 bis 3 mN m^{-1} . Mit einer Sättigung der Grenzfläche durch adsorbierte Polymermoleküle und der damit verbundenen Einstellung eines Gleichgewichts zwischen freien und belegten Gitterplätzen, verschwand auch der temperaturbedingte Unterschied bezüglich der Grenzflächenspannung.

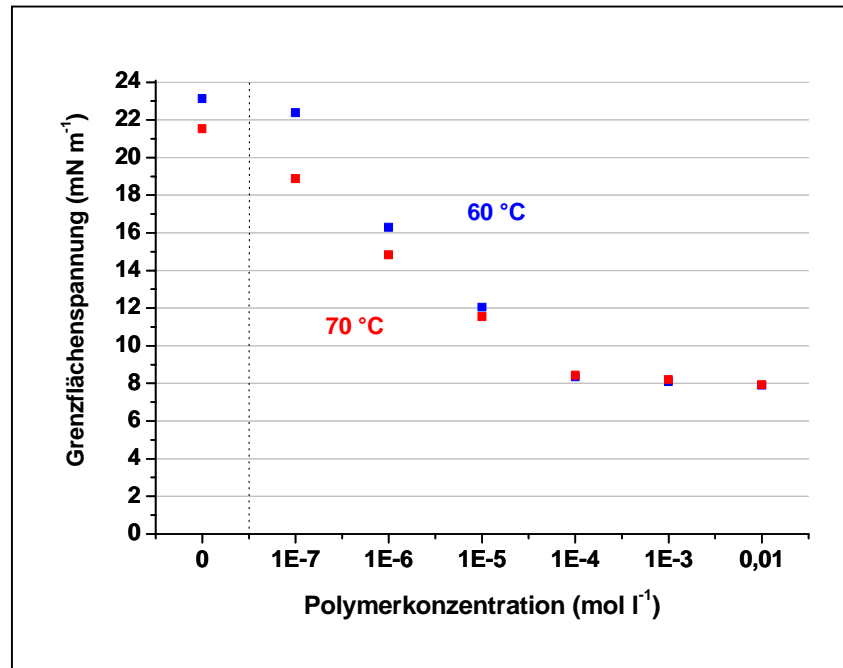


Abb. 32: Adsorptionsisothermen für Mowiol 3-83 an der Grenzfläche Dynasan 112 - Wasser (zum Vergleich Systeme ohne Polymerzusatz).

Aus den Daten lässt sich ableiten, dass eine Mowiol-Konzentration von $1 \cdot 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$ ausreicht, um unter den gegebenen Bedingungen eine größtmögliche Anzahl an Kontaktstellen zwischen Polymer und Grenzfläche aufzubauen und damit die Grenzflächenspannung maximal abzusinken. Der ermittelte Wert kann als kritische Aggregationskonzentration (CAC) interpretiert werden [Gruber et al. 1974; Eagland 1979; Crowther und Eagland 1986; Zambaux et al. 1998].

Aus den vorliegenden Daten für Grenzflächenspannung bzw. Grenzflächendruck nach 'unendlicher Adsorptionszeit', lassen sich auf Grundlage des von Fainerman et al. [1998, 2001] entwickelten Modells Adsorptionsisothermen erstellen [Aksenenko 2001]. Mit Hilfe von 5 Parametern werden die Formen der Isothermen beschrieben. Neben den partiellen molaren Flächen (ω_1 , ω_m) handelt es sich dabei um die Aggregationszahl (n) sowie die elektrostatische Konstante (a). Der Parameter α wurde für die Berechnungen gleich Null gesetzt, um für den Adsorptionskoeffizienten b_1 einen konstanten Wert, unabhängig von der Konformation des adsorbierten Moleküls, zu erhalten (vgl. 3.3.5). Die Abbildungen 33 und 34 zeigen die errechneten Grenzflächenspannungs- und Grenzflächendruck-Isothermen. Die entsprechenden Werte für die einzelnen Parameter wurden in Tabelle 9 zusammengefasst.

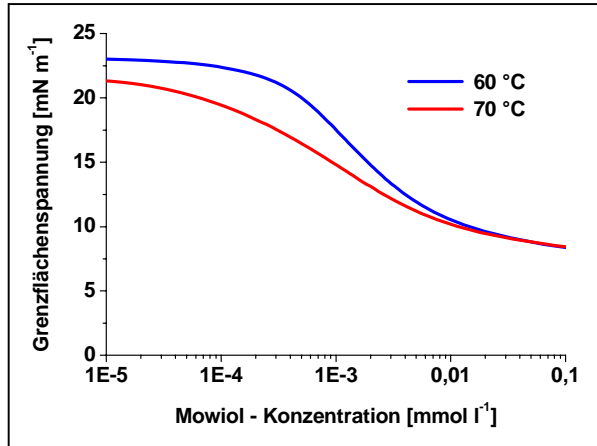


Abb. 33: Adsorption von Mowiol 3-83 an der Grenzfläche Dynasan 112 - Wasser: auf dem 'n-state'-Modell basierende Berechnung der Grenzflächenspannungs-Isothermen.

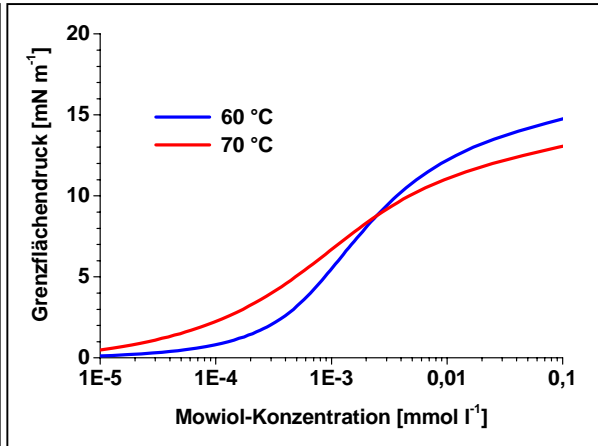


Abb. 34: Adsorption von Mowiol 3-83 an der Grenzfläche Dynasan 112 - Wasser: auf dem 'n-state'-Modell basierende Berechnung der Grenzflächendruck-Isothermen.

Parameter		ω_m ($\text{m}^2 \text{mol}^{-1}$)	ω_l ($\text{m}^2 \text{mol}^{-1}$)	n	α	a_{el}
γ	für 60 °C	$2,21 \cdot 10^8$	$6,35 \cdot 10^6$	56,00	0,00	29,00
	für 70 °C	$1,04 \cdot 10^7$	$7,97 \cdot 10^6$	13,60	0,00	32,30
Π	für 60 °C	$2,69 \cdot 10^7$	$4,06 \cdot 10^6$	8,40	0,00	16,00
	für 70 °C	$1,21 \cdot 10^6$	$4,80 \cdot 10^6$	18,80	0,00	16,90

Tab. 9: Werte für die Parameter zur Beschreibung der Isothermen für Grenzflächenspannung (γ) und Grenzflächendruck (Π) auf Basis des 'n-state' - Modells.

Der Platzbedarfs eines adsorbierten Polymersegmentes an der Grenzfläche lässt sich unter Einbeziehung der Polymerkonzentration von $1 \cdot 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$ und der Grenzflächenspannung nach 'unendlicher Adsorptionszeit' abschätzen (vgl. 3.3.5). So ergaben sich für Mowiol 3-83 folgende Werte für die maximal adsorbierte Polymermenge (Γ_{\max}) und den Platzbedarf eines Polymersegments (A):

Temperatur	Γ_{\max} (mol m^{-2})	A (nm^2)
60 °C	$5,82 \cdot 10^{-7}$	2,86
70 °C	$4,73 \cdot 10^{-7}$	3,51

Tab. 10: Adsorptionsparameter für Mowiol 3-83 an der Grenzfläche Dynasan 112 - Wasser.

	Grenzfläche	Γ_{\max} (mol m ⁻²)	A (nm ²)
DMPO	Luft-Wasser	$3,8 \cdot 10^{-6}$	0,44
DPPC	Chloroform-Wasser	$4,6 \cdot 10^{-6}$	0,36
HPMC	Triglycerid-Wasser	$6,9 \cdot 10^{-6}$ bis $1,3 \cdot 10^{-5}$	0,13 bis 0,62

Tab. 11: Adsorptionsparameter für nichtionische Moleküle bei Raumtemperatur (Literaturdaten).

Zum Vergleich wurden in der Tabelle 11 Literaturdaten der Adsorptionsparameter für Dimethyldecyl-diethyl-phosphinoxid (DMPO) [Lunkenheimer et al. 1987], α -Dipalmitoyl-phosphatidylcholin (DPPC) [Junabai et al. 1996] und verschiedene Substitutionstypen von Hypromellose (HPMC) [Wollenweber 1999] aufgeführt. Stellt man diese Daten den gefundenen Parametern gegenüber, so erscheint der Platzbedarf der PVA-Segmente sehr hoch. Dieser Umstand ist auf die gewählten Messbedingungen zurückzuführen. Mit der Erhöhung der Temperatur wird die Beweglichkeit nicht-adsorbierter Polymersegmente stärker. Das führt letzten Endes zu einem größer werdendem Raumbedarf.

Um Aussagen über die Schnelligkeit der Grenzflächenstabilisierung treffen zu können, wäre die Kenntnis der Diffusionskoeffizienten für Mowiol notwendig. Diese lassen sich auf Grundlage der von Dukhin et al. [1995] erwähnten Näherung für die Ward-Tordai-Gleichung bestimmen (vgl. 3.3.5). Es gilt folgender Zusammenhang:

$$\frac{d\gamma}{d\sqrt{t}} = k\sqrt{D}$$

D Diffusionskoeffizient (m² s⁻¹)
 t Zeit (s)
 γ Grenzflächenspannung (N m⁻¹)
 k Konstante.

Die Darstellung der gemessenen Werte in einem $\gamma - \sqrt{t}$ -Diagramm zeigt jedoch, dass gerade zu Beginn der Messung der starke Abfall der Grenzflächenspannung nicht aufgezeichnet wurde (Abb. 35). Da die Untersuchungen bei hohen Temperaturen stattfanden und die Ausbildung eines hängenden Tropfens generell eine gewisse Zeit in Anspruch nahm, setzte die Aufzeichnung für die Grenzflächenspannung bei Werten ein, die deutlich niedriger waren als die Grenzflächenspannung für das System Trilaurin-Wasser ohne Polymerzusatz. Durch

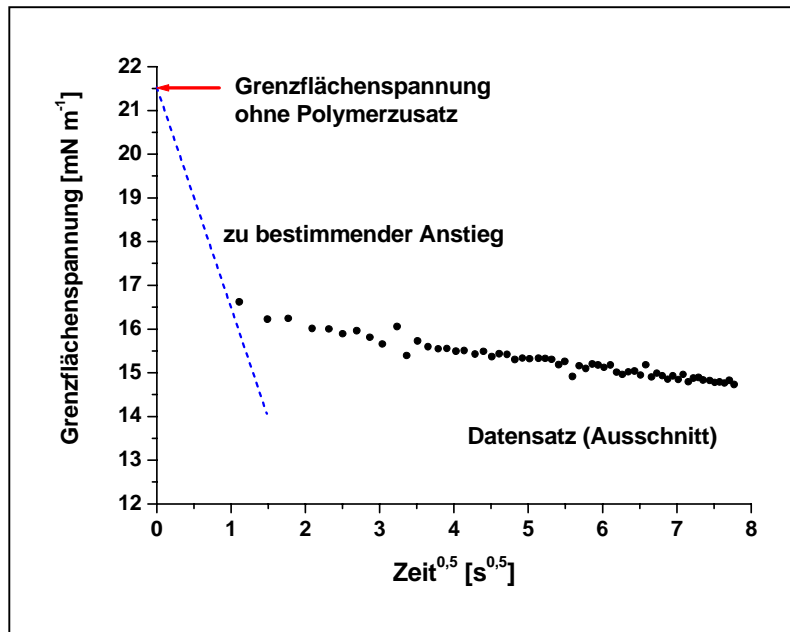


Abb. 35: Grafische Ermittlung des Diffusionskoeffizienten aus einem $\gamma - \sqrt{t}$ - Diagramm (Beispiel: Grenzfläche Trilaurin - Wasser bei 70 °C; Mowiol - Konzentration $10^{-5} \text{ mol l}^{-1}$).

diesen Umstand war es unter den gegebenen Bedingungen nicht möglich, korrekte Diffusionskoeffizienten für Mowiol zu ermitteln. Aus der Abbildung 35 (gestrichelte Linie) würde sich beispielsweise ein Wert von $D = 2,4 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ ergeben, der offensichtlich um mehr als zwei Größenordnungen zu hoch ist.

4.6.2 Mechanische Belastbarkeit der polymerstabilisierten Grenzflächen

Um Aussagen über die mechanischen Eigenschaften der durch Polymere stabilisierten Grenzfläche treffen zu können, wurden Untersuchungen am oszillierenden Tropfen vorgenommen.

Das Expandieren und Komprimieren der Grenzfläche hat eine Zunahme bzw. Abnahme möglicher Kontaktstellen der Polymermoleküle und damit eine Adsorption bzw. Desorption von Polymersegmenten zur Folge. Durch die Veränderung der Grenzfläche kommt es zur Ausbildung von Dichtegradienten bezüglich adsorbierter Substanzen und damit zu einem Grenzflächenspannungs- Gradienten. Dies führt zu Marangoni-Gibbs-Effekten [Miller et al. 2001].

Nach Sättigung der Grenzfläche mit adsorbierten Polymermolekülen wurden am Tropfen Oszillationsversuche mit sinusförmigen Schwingungen bei unterschiedlichen Frequenzen durchgeführt. Die Änderung der Grenzflächenspannung wurde zur relativen Änderung der Grenzflächengröße aufgezeichnet. Die rheologischen

Parameter Dilatations-Elastizität (ε) und Dilatations-Viskosität (κ) wurden über eine Fourier-Transformation der ermittelten Daten für die Grenzflächenspannung berechnet [Miller und Kretzschmar 1991; Murray 1998; Loglio et al. 2001]:

$$\varepsilon = \frac{\frac{d\gamma}{dA}}{\frac{d \ln A}{A}} \quad \begin{array}{ll} \varepsilon & \text{Dilatations-Elastizität (mN m}^{-1}\text{)} \\ \gamma & \text{Grenzflächenspannung (mN m}^{-1}\text{)} \\ A & \text{Grenzfläche (m}^2\text{)} \end{array}$$

$$\kappa = \frac{\frac{d\gamma}{d \ln A}}{dt} \quad \begin{array}{ll} \kappa & \text{Dilatations-Viskosität (mNs m}^{-1}\text{)} \\ t & \text{Zeit (s).} \end{array}$$

Die Abbildung 36 zeigt beispielhaft die Messkurve eines Oszillationsversuches nach der Adsorption von Mowiol 3-83 an der Grenzfläche Dynasan 112 - Wasser. Mit dem Tropfenprofilanalyse-Tensiometer PAT 1 wurden sechs verschieden konzentrierte Mowiol-Lösungen und Wasser bei 60 bzw. 70 °C vermessen.

Bei der Untersuchung des polymerfreien Systems zeigten sich deutliche Schwankungen der Grenzflächenspannung. Dadurch resultierten für die Elastizität in Abhängigkeit der vorgegebenen Frequenzen Werte zwischen 3,2 - 5,4 mN m⁻¹ für 60 °C sowie 3,3 - 6,2 mN m⁻¹ für 70 °C. Da die Oszillation langsam vorgenommen

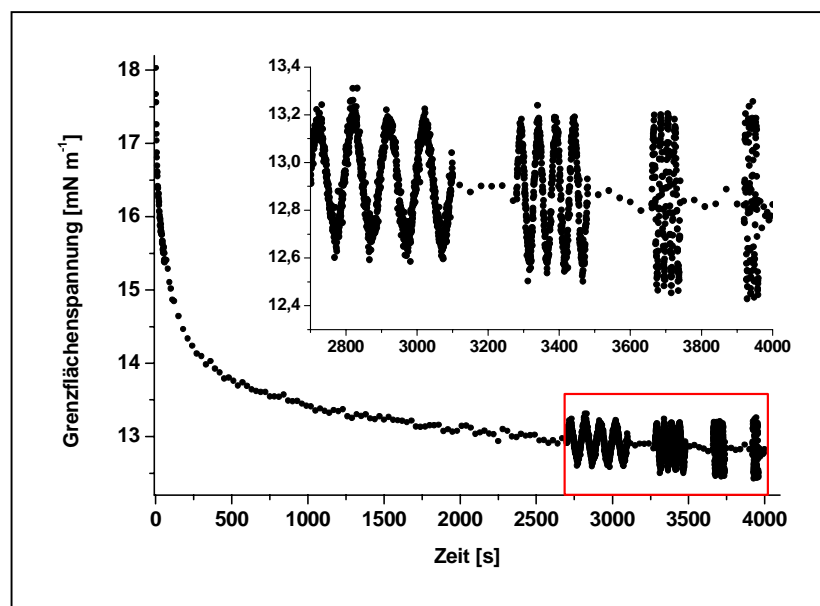


Abb. 36: Oszillationsversuch nach Adsorption von Mowiol 3-83 an der Grenzfläche Dynasan 112 - Wasser: sinusförmigen Schwingungen bei Frequenzen von 0,01 s⁻¹ ; 0,02 s⁻¹ ; 0,05 s⁻¹ und 0,1 s⁻¹ (Polymerkonzentration 1*10⁻⁵ mol l⁻¹; Temperatur 60 °C).

und damit die für die Auswertung der Messgröße notwendige Laplace-Form des Tropfens sichergestellt wurde, konnte das elastische Verhalten der Grenzfläche ohne Polymeradsorption nur durch eine auftretende Verunreinigung verursacht worden sein. Freie Fettsäuren, Mono- und Diglyceride reichern sich ebenfalls in der Grenzfläche an und tragen so zu einer Veränderung der Grenzflächenspannung bei. Es lässt sich ohne weitere Untersuchungen an dieser Stelle nur spekulieren, inwieweit die grenzflächenaktiven Verunreinigungen die Ergebnisse bei geringen Polymerkonzentrationen beeinflussen. Auf jeden Fall kommt es bei höheren Polymerkonzentrationen zu einer Verdrängung der mit konstanter Konzentration vorliegenden Verunreinigungen durch adsorbierte Mowiol-Segmente, so dass die beobachteten Eigenschaften sich definitiv auf das Polymer beziehen.

In den Abbildungen 37 und 38 ist die Elastizität der Grenzfläche Trilaurin-Wasser in Abhängigkeit von der zugesetzten Polymermenge, der Frequenz und der Temperatur dargestellt.

Wurde der wässrigen Phase Mowiol in aufsteigender Konzentration zugemischt, so zeigte sich zunächst ein Anstieg der Elastizität. Mit zunehmender Belegung der Grenzfläche verstärkte sich das Ausmaß der oszillationsbedingten Adsorption und Desorption von Polymersegmenten. Die Elastizität erreichte bei einer Mowiol-

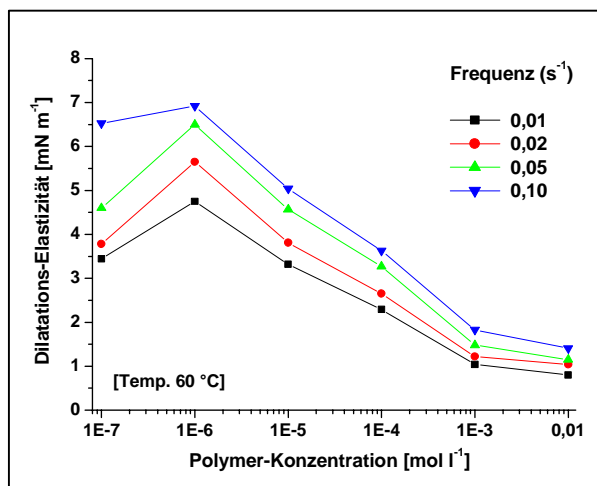


Abb. 37: Dilatations-Elastizität der Grenzfläche Dynasan 112 - Wasser in Abhängigkeit von der Mowiol 3-83 - Konzentration und der Frequenz bei 60 °C.

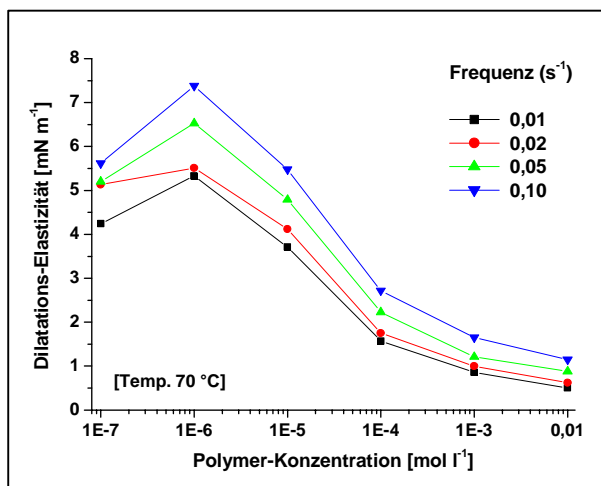


Abb. 38: Dilatations-Elastizität der Grenzfläche Dynasan 112 - Wasser in Abhängigkeit von der Mowiol 3-83 - Konzentration und der Frequenz bei 70 °C.

Konzentration von $1 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$ ein Maximum. Danach sanken die Werte mit weiterer Polymerzugabe deutlich ab und strebten gegen Null. Diese beobachtete Konzentrationsabhängigkeit ist analog zu Ergebnissen für einfache Tenside. Hier erwartet man bei einer festgelegten Frequenz ebenfalls eine Elastizität, die durch ein Maximum verläuft und dann gegen Null strebt [Fainerman et al. 2002, 2003; Noskov et al. 1997]. Mit höheren Frequenzen werden auch höhere Elastizitäten erwartet, da jede Art von Relaxation durch die schnelle Expansion bzw. Kompression verringert wird. Im Vergleich zu den Ergebnissen bei 60 °C sind die bei 70 °C beobachteten Werte generell etwas geringer, besonders bei höheren Konzentrationen. Dies steht in Relation mit der zu erwartenden schnelleren Relaxation bei höherer Temperatur. Die Dilatations-Viskosität repräsentiert summarisch die Relaxation der Polymeradsorptionsschicht, das heißt die Diffusion gelöster bzw. Konformationsänderung adsorbierter Moleküle. Es zeigten sich für das hier untersuchte Polymer eine durch ein Maximum verlaufende Abhängigkeit von κ mit der Konzentration, wobei die höchsten Viskositäts-Werte erwartungsgemäß bei einer Mowiol-Konzentration von $1 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$ beobachtet wurden.

Als Fazit zu den Untersuchungen an der Grenzfläche Trilaurin-Wasser lässt sich festhalten, dass ab einem Mowiol 3-83 - Zusatz von $1 \cdot 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$ zur wässrigen Phase die Grenzfläche maximal mit Polymerelementen belegt ist. Eine weitere Erhöhung der Mowiol-Konzentration hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die Grenzflächenspannung.

Bei Untersuchungen am oszillierenden Tropfen wurde festgestellt, dass die an der Grenzfläche adsorbierte Polymerschicht bei einer Mowiol 3-83 - Konzentration von $1 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$, bezogen auf die wässrige Phase, die höchste Dilatations-Elastizität aufweist. In diesem Zustand besitzt die Grenzfläche hinsichtlich der gewählten Temperaturbedingungen die größte Widerstandsfähigkeit gegenüber mechanischer Beanspruchung. Bei einem Kontakt von Trilaurin-Tröpfchen wird somit die Neigung zur Koaleszens minimiert. Bei einer Erhöhung der Polymerkonzentration, bis hin zur maximalen Belegung der Grenzfläche, nimmt die Elastizität wieder ab.

Die Bestimmung von Diffusionskoeffizienten mit Hilfe einer einfachen Näherung war nicht möglich. Aufgrund der apparativen Gegebenheiten und der durch die hohen Temperaturen stark forcierten Adsorptionsvorgänge wurden die ersten Werte bei schon fortgeschrittener Polymeradsorption aufgezeichnet.

4.7 Direkte Stabilisierung mit Polyvinylalkohol

Durch eine Zumischung von Polyvinylalkohol zu Phospholipid-stabilisierten Trilaurin-Dispersionen konnten die elastischen Eigenschaften gegossener Filme verbessert werden (vgl. 4.4.1). Des Weiteren zeigten die Untersuchungen an der Grenzfläche Trilaurin-Wasser, dass die Adsorption von Polyvinylalkohol der Grenzfläche eine gewisse Elastizität verleiht und damit die Neigung dispergierter Triglycerid-Tröpfchen zur Koaleszenz herabsetzt werden kann (siehe 4.6.2).

Diese Umstände und die Tatsache, dass Lankveld und Lyklema [1972c] bereits eine wässrige PVA-Lösung zur Emulgierung von Paraffin nutzten, führten zu der Überlegung, dispergiertes Dynasan 112 im Zustand einer unterkühlten Schmelze direkt mit Mowiol 3-83 (PVA) zu stabilisieren. In den folgenden Kapiteln werden die Untersuchungen zu dieser Thematik vorgestellt und diskutiert.

4.7.1 Variation der Mowiol 3-83-Konzentration

Bei Untersuchungen am hängenden Tropfen wurden Mowiol-Konzentrationen ermittelt, die zu einer maximalen Belegung bzw. zu einer möglichst hohen Elastizität einer mit Polymeren belegten Dynasan 112-Wasser-Grenzfläche führten. In den folgenden Untersuchungen sollte überprüft werden, inwieweit diese Angaben bezüglich der Polymerkonzentrationen auf das Verhalten des Systems bei der Herstellung von Dispersionen mit einem Kolben-Spalt-Homogenisator übertragen werden können. Ziel war es, 20 % Dynasan 112 mit Mowiol 3-83 ausreichend zu stabilisieren.

Es wurden Trilaurin-Dispersionen mit ansteigender Mowiol-Konzentration unter vergleichbaren Bedingungen hergestellt. Der Polymeranteil betrug 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 15 bzw. 20 % (Chargenbezeichnung: 'D-20 / P3-... / 01').

Das Kristallisationsverhalten von Trilaurin wurde während der Lagerung der Systeme mittels DSC untersucht. Unmittelbar nach der Herstellung zeigten sich bei Systemen mit 4 bis 20 % Mowiol keine oder geringe Schmelzereignisse, sodass von einem Trilaurin-Anteil von unter 1,0 % ausgegangen werden kann. In den Rezepturen mit 3, 2 und 1 % Mowiol fanden sich 2, 4 bzw. 12 % kristallisiertes Material. Während einer Lagerzeit von 4 - 5 Tagen verstärkte sich der kristalline Anteil in den Rezepturen. Es wurde auch bei Systemen mit bis zu 8 % Mowiol auskristallisiertes Trilaurin in einem Anteil über 1,0 % gefunden.

Die abschließenden Untersuchungen nach einer Lagerzeit von 2 Jahren zeigten, dass die Rezepturen mit 20, 15 und 10 % Polymerzusatz nahezu kein kristallines Trilaurin enthielten ($< 0,3\%$). Die Rezeptur mit 8 % Mowiol wies einen kristallinen Anteil von 4 - 6 % auf. Alle weiteren Systeme erwiesen sich als deutlich instabiler und enthielten mit abnehmender Polyvinylalkohol-Konzentration steigende Anteile kristallisierten Trilaurins von bis zu 80 %. Aus den DSC-Untersuchungen ergibt sich eine Grenzkonzentration von 8 % Mowiol 3-83.

Nach einer Lagerung von ca. 4 Wochen bei 23 °C wurden die Proben mittels Polarisationsmikroskopie untersucht. Dabei bestätigten die Beobachtungen die mittels DSC gefundenen Verhältnisse. So fanden sich bei Rezepturen mit mehr als 8 % Mowiol vereinzelt Tröpfchen, die häufig um 10 µm, zum Teil bis 40 µm groß waren. Sehr selten wurden einzelne Kristalle vorgefunden. Bei einem Mowiol-Zusatz von 8 % waren viele Kristalle vergleichbarer Größenordnung (2 - 5 µm) in der ganzen Probe verteilt (Abb. 39).

Unterhalb 8 % nahm der kristalline Anteil mit abfallender Polymerkonzentration zu. Bei 5 % Mowiol (Abb. 40) detektierte man Kristallite im Bereich von bis zu 10 µm, bei 2 bzw. 1 % Mowiol fanden sich Strukturen bis 20 µm. Die Partikel neigten mit zunehmender Größe zur Aggregation und bildeten zum Teil größere Haufwerke.

Die Partikelgrößen wurden nach annähernd 3-monatiger Lagerung zusätzlich mittels Laserdiffraktometrie (Coulter LS 230 inkl. PIDS) durchgeführt. Dabei wurden nur die Rezepturen mit einem Mowiol-Anteil von 8 % oder mehr berücksichtigt (Abb. 41).

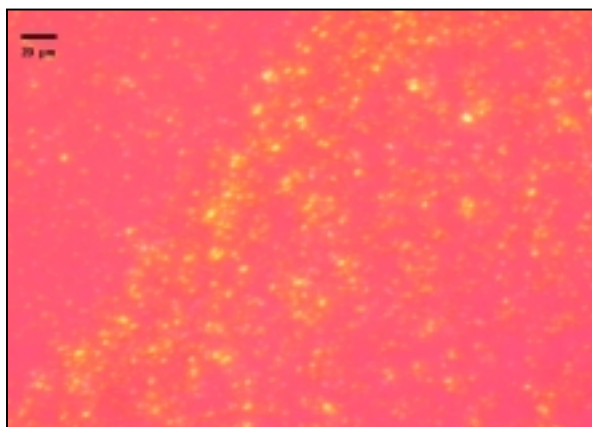


Abb. 39: Stabilisierungsversuch: 20 % Dynasan mit 8 % Mowiol in Wasser nach 4-wöchiger Lagerung bei 23 °C (Polarisationsmikroskopie, Balken entspricht 20 µm).

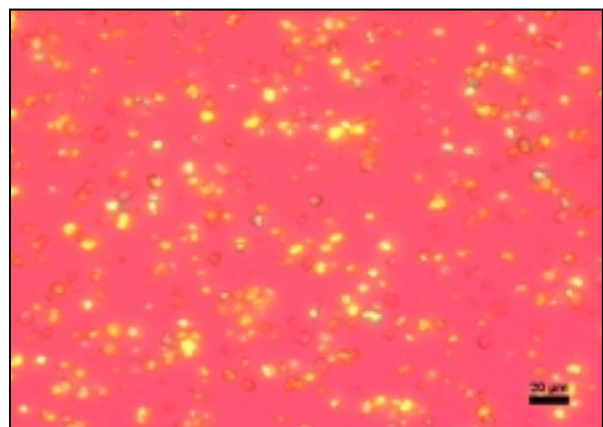


Abb. 40: Stabilisierungsversuch: 20 % Dynasan mit 5 % Mowiol in Wasser nach 4-wöchiger Lagerung bei 23 °C (Polarisationsmikroskopie, Balken entspricht 20 µm).

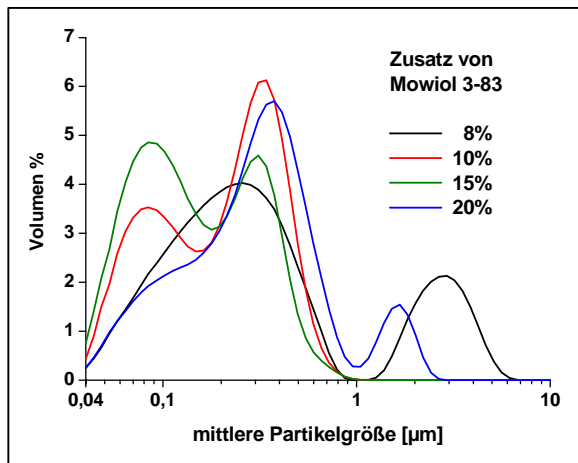


Abb. 41: Dispersionen mit 20 % Dynasan und 8, 10, 15 bzw. 20 % Mowiol: Mittlere Partikelgröße nach 3-monatiger Lagerung (LD inkl. PIDS).

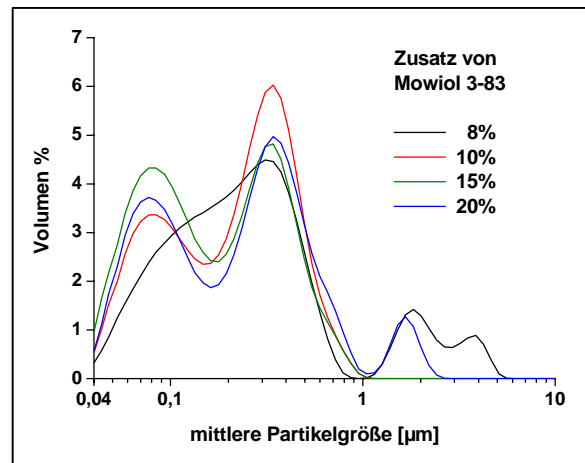


Abb. 42: Dispersionen mit 20 % Dynasan und 8, 10, 15 bzw. 20 % Mowiol: Mittlere Partikelgröße nach 2-jähriger Lagerung (LD inkl. PIDS).

Nach einer 2-jährigen Lagerzeit bei 23 °C zeigten sich nur geringfügige Änderungen bezüglich der Partikelgrößen und deren Verteilung (Abb. 42).

Verglichen mit den Versuchen am hängenden Tropfen (ADSA), bei denen sich eine maximale Senkung der Grenzflächenspannung und damit eine maximale Belegung der Grenzfläche mit Polymersegmenten bei einer Polyvinylalkohol-Konzentration von $1 \cdot 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$ zeigte, waren unter Herstellungsbedingungen mindestens 10 % Mowiol notwendig, um stabile Dispersionen zu erhalten. Diese Menge an Polymer entspricht einer Konzentration von $9,13 \cdot 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$ in der wässrigen Phase (12,5 %).

Die notwendig werdende höhere Mowiol-Konzentration kann auf folgenden Umstand zurückgeführt werden:

Der Emulgierungsprozess entspricht einer Kombination aus dem Zerreißen großer Tröpfchen und dem Auftreten von Rekoaleszens. Grundsätzlich kann man durch Zusatz steigender Konzentrationen eines grenzflächenaktiven Stoffes die Rate der Rekoaleszens vermindern [Taisne et al. 1996].

Bei der Verwendung der Hochdruckhomogenisation ist es sehr wichtig, die sich extrem stark vergrößernde Grenzfläche möglichst schnell durch adsorbierende Moleküle zu stabilisieren. Aus diesem Grund muss beim Einsatz von Polymeren der Nachteil der langsameren Diffusion durch eine höhere Konzentration ausgeglichen werden. Dadurch halten sich in der Nähe der Grenzfläche wesentlich mehr potentielle Wechselwirkungspartner auf, sodass die Adsorption erheblich schneller

vonstatten geht, als dies bei niedrigeren Polymerkonzentrationen der Fall wäre (vgl. Abb. 29 und 30).

Somit kann ein Tröpfchenwachstum durch Rekoaleszens und die damit verbundene Kristallisation von Trilaurin in größeren Tröpfchen unterdrückt werden.

4.7.2 Veränderungen in Abhängigkeit vom Homogenisierdruck und der Zyklenzahl

Um den Einfluss des Homogenisationsprozesses auf die entstehenden Dispersionen aufzuklären, wurde der Herstellungsprozess bezüglich Homogenisationsdruck und Zyklenzahl variiert. Die entstandenen Systeme wurden mit Hilfe von DSC und LD (inkl. PIDS) charakterisiert.

Nach der Vorhomogenisation (Ultra Turrax®; 1 min; 20500 U min⁻¹), erfolgte die Hochdruckhomogenisation jeweils in 3 Zyklen. Dabei wurden 20 % Trilaurin im geschmolzenen Zustand mit 10, 15 oder 20 % Mowiol 3-83 stabilisiert. In Tabelle 12 sind die realisierten Druck-Kombinationen zusammengestellt:

Zyklus	Homogenisierdruck (MPa)			
	Serie 'drC'	Serie 'drD'	Serie 'drB'	Serie 'drA'
1	30	46	80	30
2	30	46	80	55
3	30	46	80	80

Tab. 12: Herstellung von Trilaurin-Dispersionen: Variationen bezüglich des Homogenisationsdruckes.

Bedingt durch eine starke Schaumbildung, welche sich bei höheren Drücken und mit zunehmender Zyklen-Anzahl stärker bemerkbar machte, war es nicht möglich, mehr als drei Zyklen zu realisieren. Ebenso wurde der Homogenisierdruck auf maximal 80 MPa begrenzt.

Vergleicht man die Veränderung der Partikelgrößen-Verteilung nach jedem Zyklus, so erkennt man deutlich eine Verschiebung hin zu kleineren Werten mit einer gleichzeitigen Abnahme der Verteilungsbreite (Abb. 43).

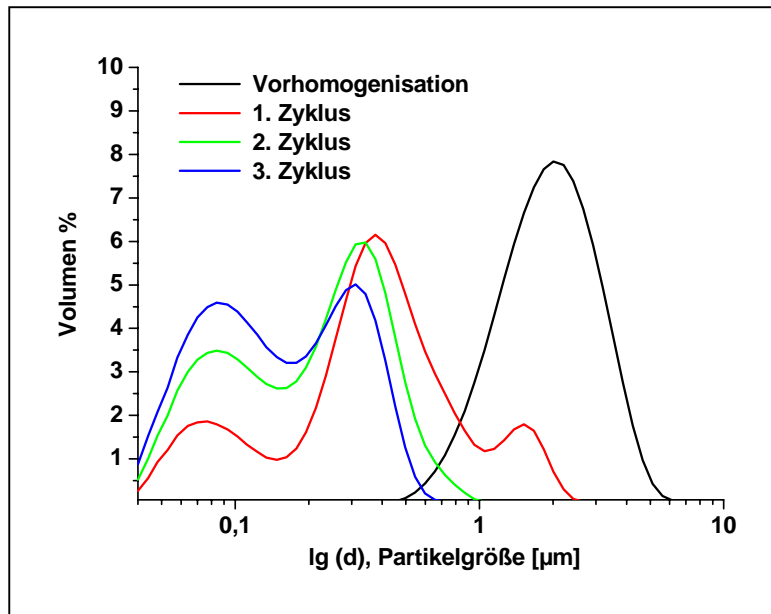


Abb. 43: 20 %ige Dynasan-Dispersion mit 10 % Mowiol: Veränderung der Partikelgrößenverteilung durch mehrfache Homogenisation (Vorhomogenisation mit Ultra Turrax®, Homogenisierdruck jeweils 30 MPa).

Zunächst wurde die Veränderung der Partikelgröße in Abhängigkeit von der Zyklenanzahl verfolgt (Abb. 44).

Generell war zu bemerken, dass die Anwendung eines um 50 MPa höheren Druckes zu geringeren, mittleren Partikeldurchmessern führte. Für Rezepturen mit 10 und 15 % Mowiol lag die Absenkung im Bereich von 20 bis 50 nm, für Rezepturen mit 20 % Mowiol zwischen 80 und 90 nm.

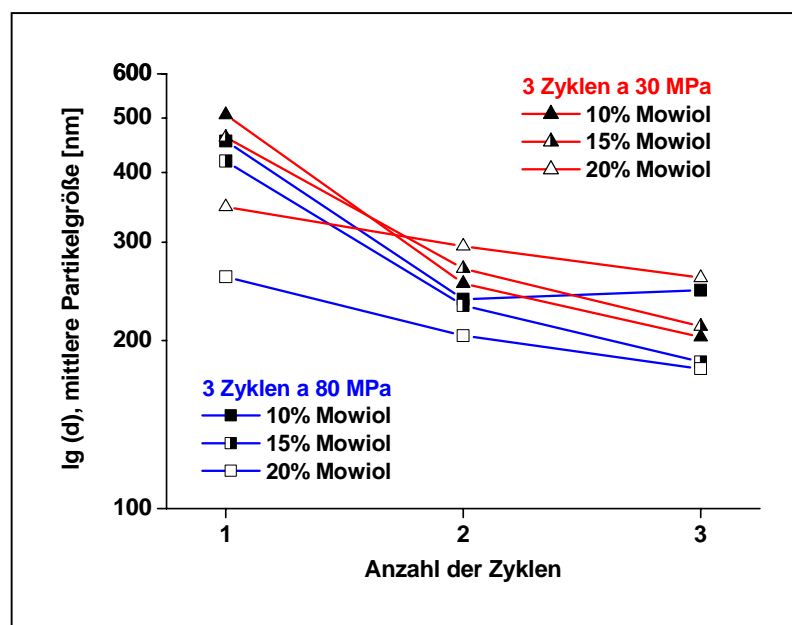


Abb. 44: Dynasan-Dispersionen: mittlere Partikelgrößen in Abhängigkeit vom Homogenisierdruck, der Zyklen-Anzahl und der eingesetzten Mowiol-Konzentration.

Konnte man für die Dispersionen mit 10 und 15 % Mowiol mit dem 2. Zyklus noch eine deutlich Tröpfchenverkleinerung erzielen (Reduktion um ca. 200 nm), lagen die Partikelgrößen bei den Systemen mit 20 % Polymer schon nach dem 1. Zyklus deutlich niedriger (347 nm bei 30 MPa; 260 nm bei 80 MPa) und konnten durch den 2. Zyklus nur um zirka 50 nm abgesenkt werden. Nach einer Hochdruck-Homogenisation in 3 Zyklen lagen die erzielten mittleren Partikelgrößen für alle Druckkombinationen in einem Bereich von 173 bis 259 nm.

Vergleicht man die Breite der Partikelgrößenverteilung nach dem ersten Homogenisierungsschritt, so zeigen sich bei D 90 % deutliche Unterschiede zwischen den extremen Druckbedingungen von 30 bzw. 80 MPa (Abb. 45). Besonders machte sich der Unterschied bei der Rezeptur mit 10 % Mowiol bemerkbar. Zieht man in die Betrachtung die Werte bei 99 % der Verteilung (D 99 %; Abb. 46) mit ein, wobei zwischen den beiden Druckvarianten kaum Unterschiede auftraten, so lässt sich schlussfolgern, dass sich die Schwerpunkte der Größenverteilungen bei höheren Drücken zu kleineren Werten hin verschoben haben. Nach drei Homogenisierungszyklen lagen für alle Rezepturen die Werte der Partikelgrößen mit 510 bis 654 nm (D 90 %) bzw. 368 bis 466 nm (D 99 %) in einem vergleichbaren Bereich.

Diese Resultate sind auf die unterschiedliche Viskosität der zu homogenisierenden Systeme zurückzuführen. Der durch höhere Mowiol-Konzentrationen bedingte Viskositätsanstieg wird durch den Lufteintrag während der Homogenisation noch verstärkt, da sich der Innenphasenanteil der Dispersion vergrößert. Durch höhere Viskositäten wird die Rekoaleszenzrate vermindert, sodass nach dem ersten Zyklus geringere Partikelgrößen detektiert werden können.

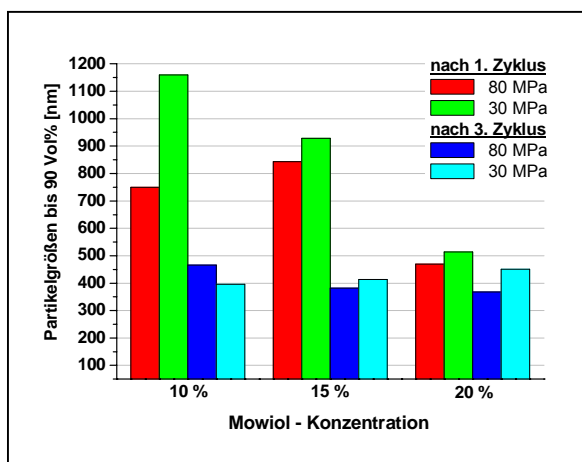


Abb. 45: Trilaurin-Dispersionen: D 90 %-Werte nach erstem und drittem Zyklus bezüglich Homogenisieredruck und Mowiol-Konzentration.

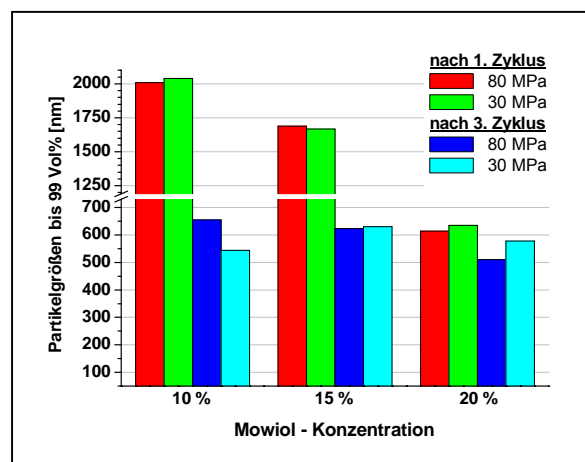
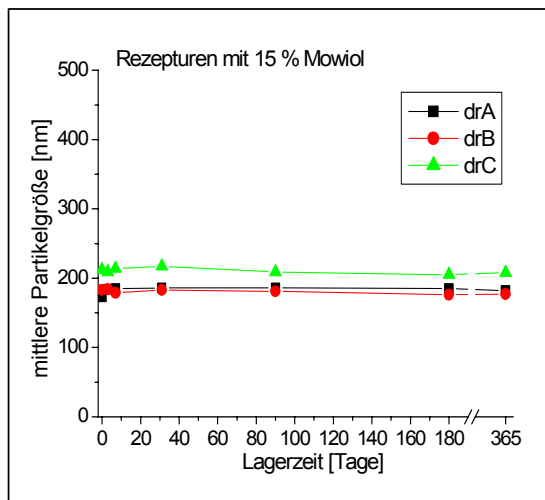
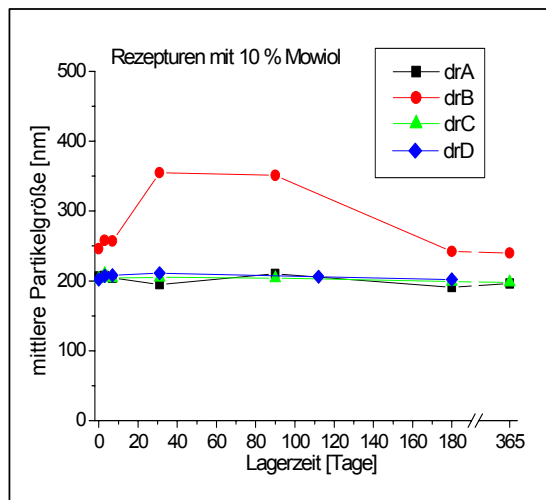


Abb. 46: Trilaurin-Dispersionen: D 99 %-Werte nach erstem und drittem Zyklus bezüglich Homogenisieredruck und Mowiol-Konzentration.



Druckvariationen:

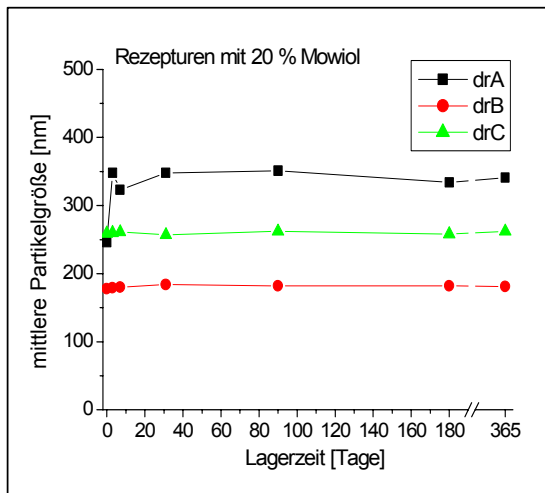
drA → 30 / 55 / 80 MPa;

drB → 3 x 80 MPa;

drC → 3 x 30 MPa;

drD → 3 x 46 MPa.

Abb. 47: Dynasan 112-Dispersionen, stabilisiert mit 10, 15 bzw. 20 % Mowiol: Veränderung der mittleren Partikelgrößen während der Lagerung bei 23 °C.



Während der Lagerung veränderten sich die Dispersionen bezüglich der Partikelgröße nur unwesentlich (Abb. 47). Lediglich bei zwei Rezepturen traten Schwankungen auf, welche auf eine breitere Partikelgrößenverteilung zurückzuführen waren (D-20/P3-10/drB; D-20/P3-20/drA). Es wurden hier z.T. Größen von bis zu 630 nm (D 90 %) erfasst. Vermutlich entstanden größere Partikel beim Eintrocknen von Schaumresten auf der Dispersion oder von Tröpfchen, welche sich nach dem Schütteln der Vials an der Glaswand ausbildeten. Begleitende DSC-Untersuchungen gaben keinen Hinweis auf wesentliche kristalline Anteile in der Rezeptur. So wurde in den untersuchten Proben max. 0,25 % kristallines Material detektiert.

Die Abbildungen 48 und 49 verdeutlichen beispielhaft die Unterschiede in den Verteilungen der Partikelgrößen. Die Rezeptur 'D-20/P3-15/drA' weist eine sehr enge

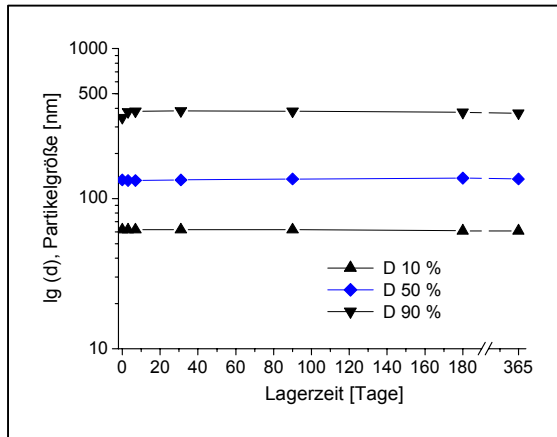


Abb. 48: Dynasan 112 - Dispersion mit 15 % Mowiol: Partikelgrößen in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Serie 'drA').

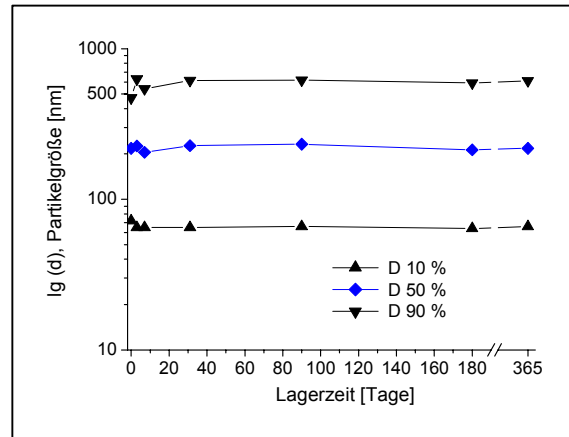


Abb. 49: Dynasan 112 - Dispersion mit 20 % Mowiol: Partikelgrößen in Abhängigkeit von der Lagerzeit (Serie 'drA').

Größenverteilung auf. Dagegen zeigt die Dispersion 'D-20/P3-20/drA' eine breitere Verteilung. Es wurden zur Darstellung der Verhältnisse die Partikelgrößen bei 10, 50 und 90 Volumen-Prozent der Verteilung herangezogen.

Als Fazit aus den beschriebenen Untersuchungen wurde für die Herstellung weiterer Dispersionen eine Homogenisation in 3 Zyklen bei einem Druck von 80 MPa festgelegt. Damit wird eine ansprechende Zerkleinerung der dispersen Phase erreicht und der Lufteintrag in die Rezeptur gering gehalten.

4.7.3 Reproduzierbarkeit der Herstellung

Die Reproduzierbarkeit der Dispersionsherstellung wurde beispielhaft an zwei Rezepturen überprüft. Die Herstellung der mit 15 % bzw. 20 % Mowiol stabilisierten Dynasan 112-Dispersionen erfolgten jeweils unter gleichen Bedingungen. Die verschiedenen Chargen wurden bezüglich mittlerer Partikelgröße und Kristallisationstendenz des dispergierten Triglycerids über längere Lagerzeiträume beobachtet (Abb. 50 und 51).

Die Mittelwerte der Partikelgrößen bewegten sich während des gesamten Beobachtungszeitraums in einem Bereich von 150 bis 220 nm. Verfolgt man die mittleren Partikelgrößen der einzelnen Chargen, so differieren die Werte um maximal 21 nm (D-20/P3-20/drB11).

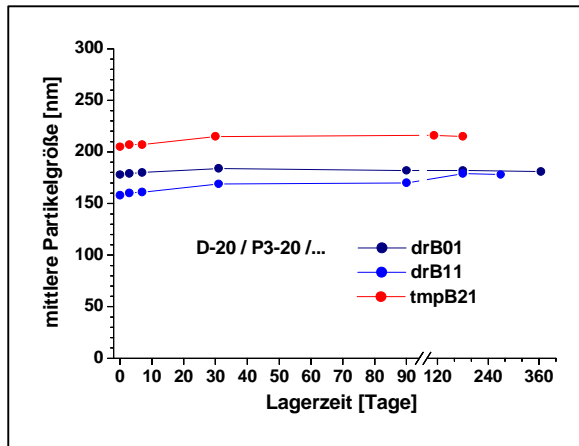


Abb. 50: Dynasan 112 - Dispersion mit 15 % Mowiol: Mittlere Partikelgrößen verschiedener Chargen derselben Zusammensetzung nach Herstellung unter gleichen Bedingungen.

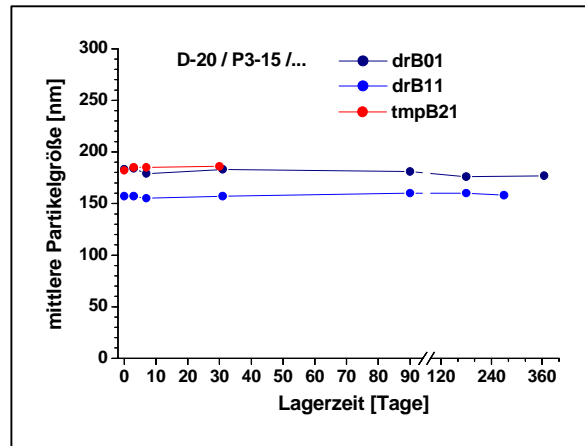


Abb. 51: Dynasan 112 - Dispersion mit 20 % Mowiol: Mittlere Partikelgrößen verschiedener Chargen derselben Zusammensetzung nach Herstellung unter gleichen Bedingungen.

Parallel zu den Messungen der Partikelgrößen wurden DSC-Untersuchungen vorgenommenen. Zur Abschätzung des in der Probe enthaltenen kristallinen Anteils von Dynasan 112 wurden die Schmelzereignisse der β -Modifikation von erstem und zweitem Aufheizen miteinander verglichen (siehe 4.1.3). Sofern kristalline Anteile detektiert wurden, blieben diese in jedem Fall unter 0,5 %.

Als vergleichendes Beispiel für das Verhalten einer instabilen Rezeptur sind in Abbildung 52 und Tabelle 13 die Veränderung der Partikelgrößen sowie der sich erhöhende Anteil kristallinen Triglycerids der Dispersion 'D-20/P3-10/drB11' dargestellt.

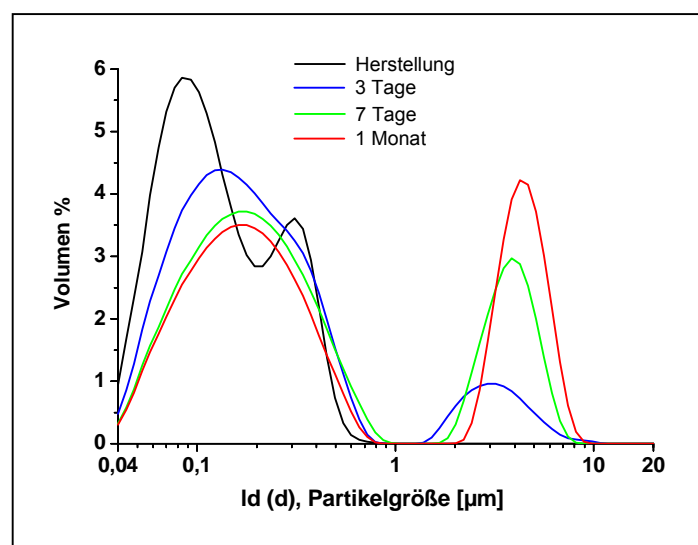


Abb. 52: Rezeptur D-20/P3-10/drB11: Veränderungen der Partikelgrößenverteilung während einer Lagerzeit von einem Monat bei 23 °C.

Lagerzeit (Tage)	mittlere Partikelgröße (nm)	D 90 % (nm)	kristalliner Anteil (%)
0	169	354	nicht bestimmt
3	472	630	nicht bestimmt
7	931	3721	4,95
31	1098	4191	7,01
90	1092	4067	8,46
180	1085	4114	8,07
270	1063	4076	9,82

Tab. 13: Rezeptur 'D-20/P3-10/drB11': Veränderungen von Partikelgröße (Mittel- bzw. D 90 %-Wert) und kristallinem Anteil während einer Lagerzeit von 9 Monaten bei 23 °C.

Bei der Herstellung dieser Rezeptur trat ein Fehler bei der Temperierung des Dispergierstabes auf, so dass schon bei der Vorhomogenisation Dynasan 112 in geringem Anteil auskristallisieren konnte (vgl. 3.2.1).

Mögliche Ursachen für die auftretenden Schwankungen sind bei der nicht einfach zu standardisierenden Herstellung der Dispersionen im Labormaßstab zu suchen. Als Beispiele seien an dieser Stelle die viskositätsbedingte Rückstandsbildung in der Homogenisierapparatur und die möglicherweise unterschiedliche Durchmischung der Rezepturen während der Vorhomogenisation angeführt. Ein wichtiger Faktor in diesem Zusammenhang ist die Viskosität der Rezepturen. Wie bereits erwähnt (vgl. 4.7.2), wirkt sich diese unmittelbar auf die Partikelgröße der dispergierten Phase aus.

Die vorgestellten Untersuchungen belegen beispielhaft, dass die Herstellung von Trilaurin-Dispersionen reproduzierbar gestaltet werden kann. Sowohl die erzielten Partikelgrößen als auch das teilweise Auftreten kristalliner Trilaurin-Mengen von weniger als 0,5 % sind akzeptabel.

4.7.4 Einfluss unterschiedlicher Lagertemperaturen

Bei Transport, Lagerung und Verarbeitung von Befilmungsrezepturen können generell Temperaturschwankungen auftreten. Deshalb wurden verschiedene Dispersionen bei unterschiedlichen Temperaturbedingungen gelagert. Die Stabilität

der Rezepturen wurde anhand der Änderung von Partikelgrößen und dem Kristallisationsverhalten der dispergierten Phase beurteilt.

Frisch hergestellte Dispersionen mit unterschiedlichen Mowiol-Anteilen ('tmpB21' - Serie) wurden in Vials verteilt und bei 10 und 23 °C bzw. als Schaukeltest von 15 bis 30 °C (2 h Heiz- bzw. Kühlphase, 4 h konstante Temp.) gelagert. Der kristalline Anteil in den Rezepturen betrug zu Beginn der Lagerstudie weniger als 0,1 %. Die mittleren Partikelgrößen lagen zwischen 182 und 205 nm. Über einen Lagerzeitraum von 30 Tagen wurden kristalline Anteile von höchstens 1,2 % detektiert. Lediglich die Rezeptur D-20/P3-20/tmpB21 zeigte bei einer Lagertemperatur von 10 °C schon nach 3 Tagen kristalline Anteile von 2,0 %. Dieser Wert blieb im weiteren Beobachtungszeitraum konstant. Auch bei der Vermessung der Partikelgrößen wird die Instabilität dieser bei 10 °C gelagerten Rezeptur sichtbar. So vergrößerte sich der Mittelwert der Verteilung um bis zu 64 % (205 nm → 337 nm). Der D 90 %-Wert stieg auf 615 nm an. Im Gegensatz dazu wurden bei den stabilen Rezepturen für diesen Parameter nur Werte zwischen 380 und 450 nm detektiert. Die mittleren Partikelgrößen aller Rezepturen wurden in Tabelle 14 zusammengestellt. Abgesehen von der beschriebenen Instabilität (D-20/P3-20/tmpB21 bei 10 °C) schwanken die Mittelwerte in einem Bereich von +/- 15 nm um den Ausgangswert.

Mowiol [%]	Temp. [°C]	mittlere Partikelgröße (nm)			
		nach Hrst.	3 Tage	7 Tage	30 Tage
10	10	190	182	186	197
	23		189	190	188
	15 - 30		182	180	188
15	10	182	181	189	190
	23		185	185	186
	15 - 30		195	185	187
20	10	205	337	313	308
	23		207	207	215
	15 - 30		207	208	209

Tab. 14: Dynasan-Dispersionen mit unterschiedlichen Mowiol-Anteilen ('tmpB21'-Serie): zeitliche Veränderungen der mittleren Partikelgrößen (d) bei unterschiedlichen Lagerbedingungen (LD inkl. PIDS).

Zur Absicherung der gewonnenen Erkenntnisse wurden in einer weiteren Serie stabile Rezepturen untersucht (D-20/P3-XX/drB01), die bereits ca. 14 Monate bei 23 °C lagerten ('tmpB01'-Serie). Die Rezepturen wurden in Glas-Vials verteilt und bei 10, 23 sowie 40 °C gelagert. Wurde bei den Rezepturen kristallines Triglycerid detektiert, so betrug dessen Anteil nicht mehr als 0,3 %.

Zwischen den Daten direkt nach der Herstellung und zu Beginn der Lagerstudien traten minimale Differenzen auf, die auf geringfügige Inhomogenitäten in den Systemen zurückgeführt werden können. Die mittleren Partikelgrößen schwankten während der Lagerzeit ohne erkennbaren Trend etwas stärker als bei der vorangegangenen Serie. Es wurden maximale Schwankungen von -14 bis +26 % gefunden. Bei keiner der Rezepturen zeigte sich ein fortschreitendes Partikelwachstum (vgl. 4.7.3 - Rezeptur 'D-20/P3-10/drB11'). Die gemessenen Daten sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Die Schwankungen der mittleren Partikelgrößen während der Lagerung einzelner Chargen sind recht unterschiedlich. Als Maß für die Streuung wurden die Standardabweichungen der Temperatur-Lagerstudien 'tmpB01' mit den Daten des vorangegangenen Lagerzeitraums verglichen (Serie 'drB01'). Dabei wiesen die Rezepturen der 'drB01'-Serie mit 15 und 20 % Mowiol Standardabweichungen von 2,8 bzw. 2,7 nm auf. Für die Dispersion D-20/P3-10/drB01 wurde ein Wert von 49,2

Mowiol (%)	Temp. (°C)	mittlere Partikelgröße (nm)					
		Hrst.	Tag 0	7 Tage	14 Tage	21 Tage	30 Tage
10	10	246	215	263	228	240	245
	23			252	223	236	237
	40			251	234	250	250
15	10	183	182	192	185	185	180
	23			189	190	184	179
	40			185	187	160	185
20	10	178	187	193	186	183	189
	23			189	188	187	183
	40			235	183	185	185

Tab. 15: Dynasan-Dispersionen mit unterschiedlichen Mowiol-Anteilen ('tmpB01'-Serie): zeitliche Veränderungen der mittleren Partikelgrößen (LD inkl. PIDS) bei unterschiedlichen Lagerbedingungen.

ermittelt. Bei der 'tmpB01'-Serie zeigten die Rezepturen mit 15 und 20 % Mowiol bei einer Lagertemperatur von 10 bzw. 23 °C die geringsten Schwankungen (2,0 - 4,2 nm). Bei einer 40 °C-Lagerung und Rezepturen mit 10 % Mowiol zeigten sich mit Werten von 10,0 bis 20,0 nm deutlich höhere Standardabweichungen.

Mögliche Ursachen für die auftretenden Schwankungen sind bei der Herstellung der Dispersionen zu suchen. Durch den Einsatz von Mowiol war es unvermeidlich, dass sich im Verlauf der Homogenisation Schaum ausbildete. Das Eintrocknen des Schaumes an der Oberfläche der Rezeptur führte zur Kristallisation des darin enthaltenen Trilaurins. Wurden bei einer Probenziehung einzelne Kristallite erfasst, so resultierte eine breitere Partikelgrößenverteilung für die dispergierte Phase. Durch eine ausreichende Stabilisierung der als Schmelze vorliegenden Triglycerid-Tröpfchen, fungierten die entstandenen Kristalle jedoch nicht als Keime für ein weiteres Auskristallisieren der dispersen Phase. Dies spiegelt sich in den DSC-Untersuchungen wieder. Während der Lagerung konnte bei keiner der Dispersionen ein ausgeprägtes Kristallwachstum detektiert werden.

Mit den Versuchen konnte gezeigt werden, dass 20 %ige Trilaurin-Dispersionen, welche mit 10, 15 oder 20 % Mowiol stabilisiert wurden, mindestens einen Monat Temperaturen von 10 bis 40 °C ausgesetzt werden können, ohne dass sich dadurch die Systeme in ihren Eigenschaften wesentlich verändern. Das Vorhandensein kristalliner Anteile von 1 - 2 % in den Rezepturen ist tolerierbar, sofern es sich nicht um ein fortschreitendes Auskristallisieren des Triglycerids handelt.

4.7.5 Elektronenmikroskopische Untersuchungen

Um die Struktur der dispersen Phase genauer zu erforschen, wurden Dispersionen mit Hilfe der Gefrierbruchtechnik aufgearbeitet und in einem Transmissions-Elektronenmikroskops (TEM) betrachtet (vgl. 3.3.4.2). Für die Untersuchung wurden Rezepturen der 'drB01'-Serie mit unterschiedlichen Mowiol-Anteilen ausgewählt. Bis zum Einfrieren der Proben lagerten diese ca. 7,5 Monate bei 23 °C. Im Folgenden sind zunächst Aufnahmen von Rezepturen mit 10, 15 und 20 % Mowiol zusammengefasst (Abbildungen 53 bis 60).



Abb. 53: Rezeptur D-20/P3-10/drB01 (10 % Mowiol 3-83): Gefrierbruch - TEM Aufnahme.



Abb. 54: Rezeptur D-20/P3-10/drB01 (10 % Mowiol 3-83): Gefrierbruch - TEM Aufnahme.

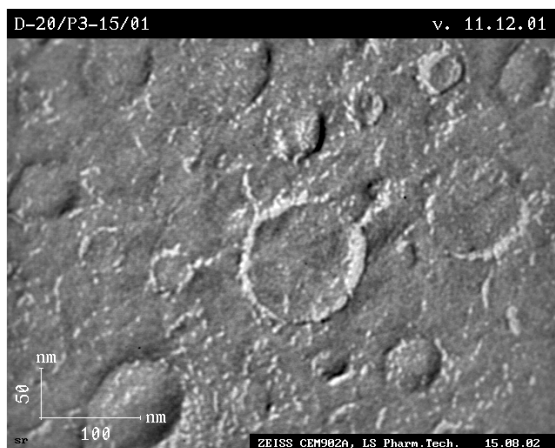


Abb. 55: Rezeptur D-20/P3-15/drB01 (15 % Mowiol 3-83): Gefrierbruch - TEM Aufnahme.

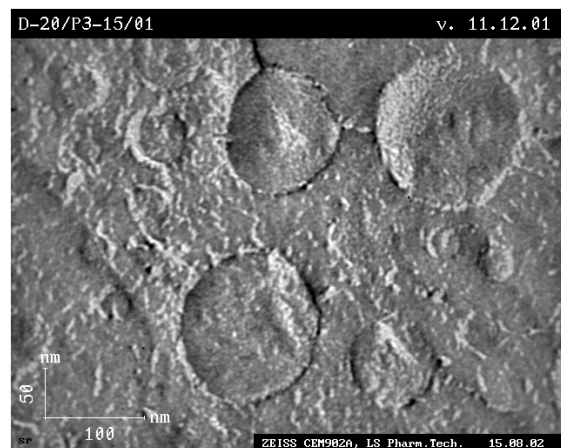


Abb. 56: Rezeptur D-20/P3-15/drB01 (15 % Mowiol 3-83): Gefrierbruch - TEM Aufnahme.



Abb. 57: Rezeptur D-20/P3-20/drB01 (20 % Mowiol 3-83): Gefrierbruch - TEM Aufnahme.

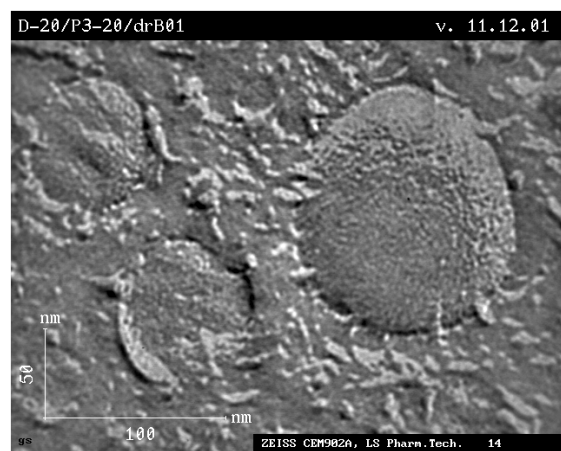


Abb. 58: Rezeptur D-20/P3-20/drB01 (20 % Mowiol 3-83): Gefrierbruch - TEM Aufnahme.



Abb. 59: Rezeptur D-20/P3-20/drB01 (20 % Mowiol 3-83): Gefrierbruch - TEM Aufnahme.

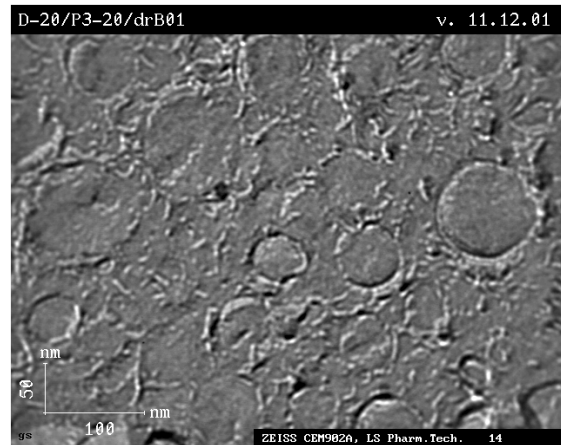


Abb. 60: Rezeptur D-20/P3-20/drB01 (20 % Mowiol 3-83): Gefrierbruch - TEM Aufnahme.

Die Abbildungen zeigen dispergierte Trilaurin-Tröpfchen als rundliche Strukturen von 50 bis 150 nm Größe. Diesen angelagert oder frei in der kontinuierlichen Phase befindlich, erkennt man dünne, fasrige Strukturen unterschiedlicher Länge und Dicke. Beim Vergleich der Abbildungen wird deutlich, dass mit zunehmender Polymerkonzentration die Anwesenheit der länglichen Strukturen, besonders in der kontinuierlichen Phase, zunimmt.

Mit einer im Transmissions-Elektronenmikroskop integrierten Planfilmkamera wurden die Aufnahmen 61 und 62 angefertigt. Sie zeigen die Struktur der aus gleicher Serie stammenden Rezeptur 'D-20/P3-10/drB01' mit einer deutlich höheren Auflösung.

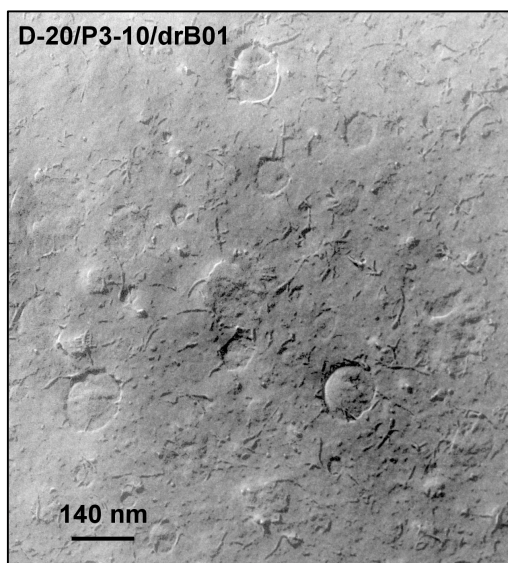


Abb. 61: Rezeptur D-20/P3-10/drB01 (10 % Mowiol 3-83): Gefrierbruch - TEM Aufnahme (Fotonegativ).

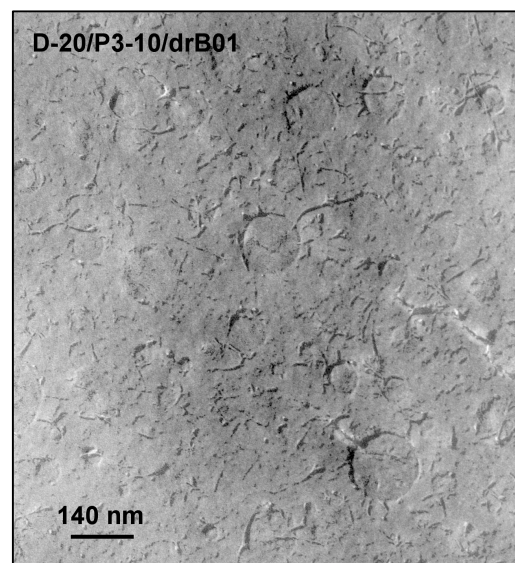


Abb. 62: Rezeptur D-20/P3-10/drB01 (10 % Mowiol 3-83): Gefrierbruch - TEM Aufnahme (Fotonegativ).

Auch hier finden sich wieder die runden Trilaurin-Tröpfchen und längliche, zum Teil an den Tröpfchen angelagerte Strukturen.

Einzelne Mowiol-Moleküle sind zu klein, als dass sie bei der vorliegenden Auflösung sichtbar gewesen wären. Laut Cho et. al. [1999] beträgt die Ausdehnung eines PVA-Monomers im kristallinen Zustand 2,52 Å. Bei einem mittleren Polymerisationsgrad von 270 ergibt sich damit für ein Molekül bei maximaler Ausdehnung eine mittlere Länge von 68 nm. Die Breite eines Moleküls liegt in einem Bereich von 4 Å. Im solvatisierten Zustand liegt ein PVA-Molekül nicht mehr in solch klar definierten Ausdehnungen vor, aber die Längen bei maximaler Streckung werden sich in der Größenordnung von 100 nm bewegen. Aus diesen Überlegungen lässt sich schlussfolgern, dass es sich bei den länglichen Strukturen mit Sicherheit um Aggregate von PVA-Molekülen handelt. Diese Aggregate lagern sich in unterschiedlicher Konformation an die Grenzfläche an, so dass Teile der Polymere bzw. Polymeraggregate mit unterschiedlicher Länge in die kontinuierliche Phase hineinragen. Zur Verdeutlichung der Situation an der Grenzfläche, wurden in Abbildung 63 ein Trilaurin-Tropfen sowie die angelagerten Aggregate farblich hervorgehoben.

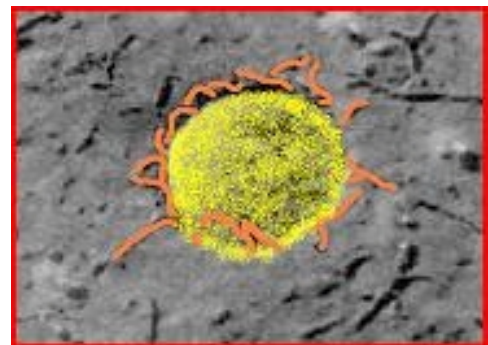


Abb. 63: Ausschnitt aus Abbildung 61: Anlagerung von Mowiol - Aggregaten an die Grenzfläche Trilaurin - Wasser (gelb: Trilaurin-Tropfen; orange: Mowiol-Aggregate).

Vergleicht man die gefundenen Strukturen mit einer Phospholipid-stabilisierten Emulsion (Abb. 64), so werden die Unterschiede an den Grenzflächen deutlich. Während sich Phospholipide in der Grenzfläche anordnen und sich damit scharf abgegrenzte Tröpfchen ausbilden, lagern sich bei einer sterischen Stabilisierung Polymere an den dispergierten Tröpfchen in unterschiedlichsten Konformationen an. Es ist davon auszugehen, dass der überwiegende Teil der Moleküle als 'loops' oder 'tails' in die wässrige Phase ragt. Folglich sind die dispergierten Strukturen nicht mehr so scharf gegen die kontinuierliche Phase abgegrenzt.

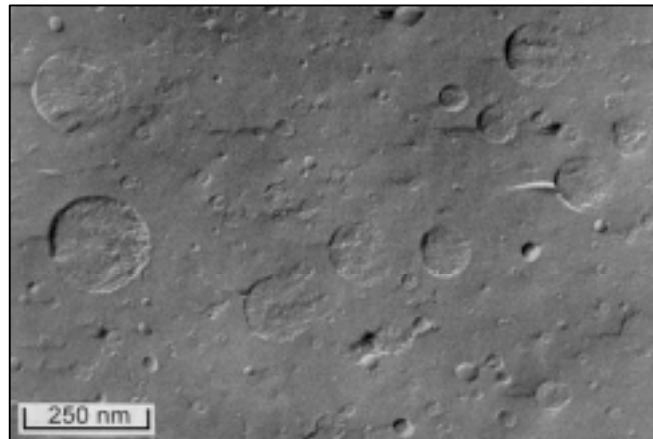


Abb. 64: Phospholipid-stabilisierte Dispersion: 10 % Trimyristin stabilisiert mit 2,4 % Lipoid S100 und 0,6 % Glycocholat (Gefrierbruch - TEM Aufnahme, Westesen et. al. 2001).

Da es sich bei den vorgestellten Aufnahmen um Gefrierbrüche handelt, ist es unwahrscheinlich, Polymeraggregate in ihrer ganzen Länge zu erfassen. In der Bruchebene wird häufig nur ein kleiner Teil der jeweiligen Struktur sichtbar.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit Hilfe der Transmissions-Elektronenmikroskopie die sterische Stabilisierung einer unterkühlten Dynasan 112 - Schmelze mit Hilfe von Mowiol 3-83 visualisiert werden konnte. Polymeraggregate werden als längliche Strukturen sichtbar, die sich an der Grenzfläche Dynasan 112-Wasser anlagern. Es wird vermutet, dass die frei in der kontinuierlichen Phase befindlichen Polymermoleküle ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Netzwerk ausbilden. Eine weitere Bestätigung der Ergebnisse konnte nicht erbracht werden, da das Freilegen von Oberflächenstrukturen mit Hilfe der Gefrierätztechnik bei diesen hochkonzentrierten Proben nicht möglich war.

4.8 Maßstabsvergrößerung der Herstellung

Im Rahmen der Rezepturentwicklung wurden mit dem Kolben-Spalt-Homogenisator 'MicronLab 70' Chargengrößen von 40 oder 70 ml produziert. Da man zur Befilmung fester Arzneiformen wesentlich größere Mengen an Dispersion benötigt, musste die Herstellung in einem deutlich größeren Maßstab realisiert werden. Dafür stand mit einem Microfluidizer[®] M110 EH ein Gerät zur Verfügung, mit welchem man Chargen bis zu einem Liter verarbeiten kann. Die Homogenisation erfolgt bei diesem Gerät jedoch nach einem anderen Prinzip. Man nutzt hier keinen Spalt, durch den man die Rezeptur lenkt, sondern lässt in einer Interaktionskammer zwei Flüssigkeitsstrahlen mit hoher Geschwindigkeit aufeinanderprallen (vgl. 3.2.2).

Um den Materialeinsatz in einem vertretbaren Rahmen zu halten, wurde die Maßstabsvergrößerung am Beispiel einer mit 10 % Mowiol 3-83 stabilisierten Dynasan 112-Dispersion vorgenommen. Dabei wurden Chargengrößen von 400 g (D-20/P3-10/MF03 und .../MF04) und 500 g realisiert. Die Homogenisation erfolgte zunächst in einer diskontinuierlicher Arbeitsweise (vgl. 3.2.2.2).

Erwartungsgemäß zeigte sich in ersten Versuchen bei gleichen Druckverhältnissen (80 MPa) eine deutlich veränderte Tröpfchengrößenverteilung (Abb. 65).

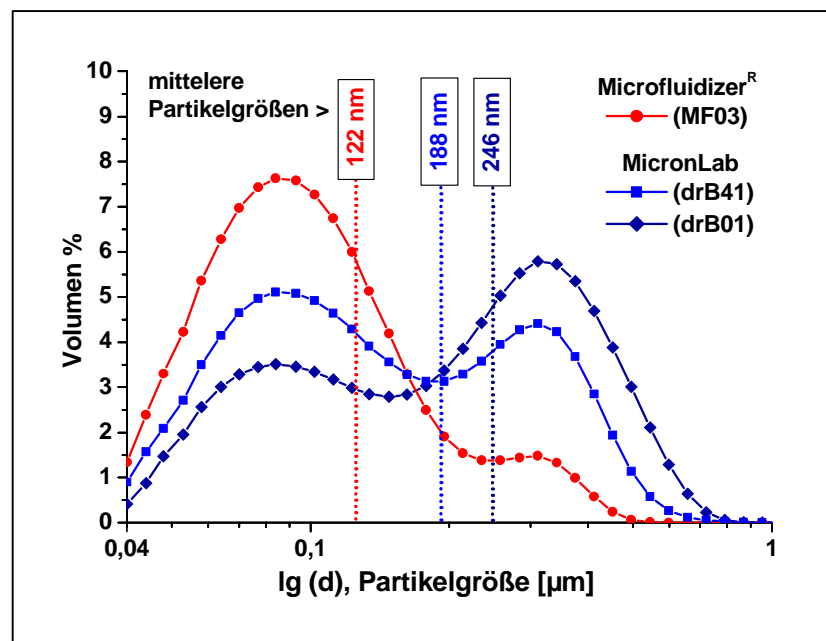


Abb. 65: Trilaurin-Dispersionen, stabilisiert mit 10 % Mowiol: Einfluss der Art der Homogenisation auf die Partikelgrößenverteilungen (3 Zyklen mit 80 MPa).

Während direkt nach der Homogenisation mit dem MicronLab 70 (3 Zyklen) mittlere Partikelgrößen zwischen 170 bis 250 nm detektiert wurden, erzielte man beim Einsatz des Microfluidizer® eine mittlere Größe von 122 nm (D-20/P3-10/MF03).

Generell war die Homogenisation mit dem Microfluidizer® effektiver. Das bedeutete, dass bei gleichen Druckvorgaben kleinere Tröpfchen entstanden. Dadurch vergrößerte sich naturgemäß die Gesamtgrenzfläche im System. Die vorhandene Polymermenge reichte unter diesen Umständen nicht mehr aus, die dispergierte Phase in vollem Umfang zu stabilisieren. Als Folge kristallisierten zirka 10 % des dispergierten Triglycerid schon nach 24 Stunden aus.

Zur Reduzierung der Gesamtgrenzfläche im System wurde eine Anpassung des Herstellungsprozesses unentbehrlich. Dabei wurde eine mittlere Partikelgröße von 170 nm angestrebt.

Die Reduktion des Druckes auf 50 bzw. 40 MPa, hatte ein leichtes Ansteigen der mittleren Partikelgröße auf 129 bzw. 134 nm zur Folge (D-20/P3-10/MF10, .../MF11). Zum Vergleich wurde unter Beibehaltung der Druckbedingungen die Zyklenanzahl von 3 auf 2 reduziert (D-20/P3-10/MF12, .../MF13). Dadurch wurde ein weiterer Anstieg der mittleren Partikelgröße auf 148 bzw. 150 nm erreicht. Bei der vorgegebenen Rezepturzusammensetzung war ein Absenken des Druckes bis auf 30 MPa möglich, ohne dass die Förderung der zu homogenisierenden Rezeptur durch die Interaktionskammer des Gerätes eingeschränkt worden wäre. Mit einer mittleren Partikelgröße von 162 nm wurde bei dieser Einstellung ein nahezu optimales Ergebnis erzielt (D-20/P3-10/MF14). In der Abbildung 66 wurden die Größenverteilungen in Abhängigkeit vom Homogenisierdruck und der Zyklenzahl zusammengestellt. Durch eine Reduktion der Zyklenzahl verschiebt sich lediglich der Schwerpunkt der leicht bimodalen Verteilung hin zu größeren Tröpfchen. Die Breite der Verteilung wird durch die Verringerung der Zyklenzahl nicht beeinflusst.

Die Rezeptur 'D-20/P3-10/MF14' wurde nach einer Lagerzeit von 3,5 Monaten bei 23 °C bezüglich Partikelgröße und kristallinem Anteil untersucht. Es zeigte sich, dass dieses System anhaltend stabil war (mittlere Partikelgröße 159 nm; kristalliner Anteil unter 0,3 %).

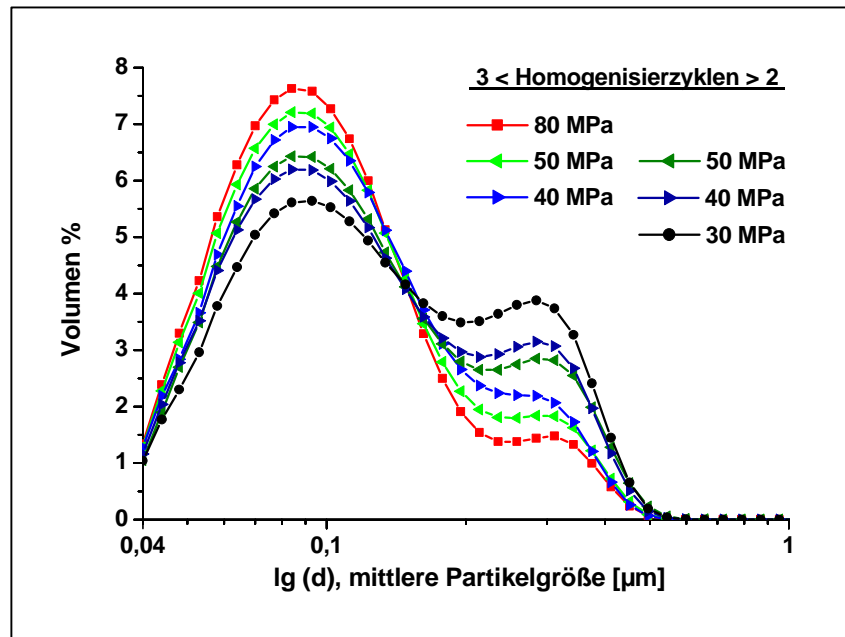


Abb. 66: Homogenisation mit dem Microfluidizer® M110 EH: Variation von Homogenisierdruck und Zyklenzahl: Vergleich von Partikelgrößenverteilungen (Rezepturen mit 20 % Dynasan 112 und 10 % Mowiol 3-83).

Die Herstellung der Rezeptur unter gleichen Bedingungen, jedoch in kontinuierlicher Arbeitsweise, führte zu vergleichbaren Ergebnissen (vgl. 3.2.2.2). Die mittlere Partikelgröße betrug nach der Herstellung 163 nm bzw. nach 3-wöchiger Lagerung 188 nm. Nach dieser Lagerzeit betrug der kristalline Anteil weniger als 0,2 %.

Bei der Lagerung dieser Rezepturen in einer 500 ml Enghals-Flasche konnte man nach einigen Tagen eine leichte Randbildung beobachten. Einige Trilaurin-Kristalle bzw. Kristallaggregate lagerten sich auf Höhe der Rezepturoberfläche an der Glaswand an. Bei leichtem Schütteln der Rezeptur schwammen die Kristallite auf der Oberfläche der Flüssigkeit auf. Es bildete sich außerdem ein sehr feiner, dünner Film auf der Oberfläche der Dispersion, der teilweise in Schollen zerfiel. Dieser Film veränderte sich mit weiterer Lagerung nicht. Ursache für dieses Phänomen ist die Schaumbildung bei der Herstellung der Systeme. Das Eintrocknen des Schaums führt zum Auskristallisieren von Trilaurin in feinen Kristallen, die sich auf der Oberfläche schwimmend, zusammenlagern und einen feinen Film ausbilden. Die Stabilität der Rezeptur im Ganzen wird durch diese Vorgänge nicht beeinflusst. Die mittlere Partikelgröße und der kristalline Anteil in der Rezeptur veränderten sich während der Lagerzeit dadurch nicht (vgl. 4.7.4).

Aus den Untersuchungen lässt sich ableiten, dass die Schmelzhomogenisation der vorgegebenen Rezeptur (20 % Dynasan 112, 10 % Mowiol 3-83) mit Hilfe des Microfluidizer® M110 EH in zwei Zyklen bei einem Druck von 30 MPa erfolgen sollte, um Dispersionen zu erhalten, die bezüglich ihrer Eigenschaften und Stabilität mit Systemen vergleichbar sind, welche mit dem Kolben-Spalt-Homogenisator 'MicronLab 70' in drei Zyklen bei 80 MPa hergestellt wurden.

4.9 Befilmungsversuche

4.9.1 Filmbildung direkt mit Mowiol stabilisierter Dispersionen

Um erste Erkenntnisse zum Filmbildungsverhalten hergestellter Dispersionen zu gewinnen, wurden Rezepturproben bei Raumtemperatur offen gelagert (siehe 3.4.1). Die während den Untersuchungen zur Variation der Mowiol-Konzentration (vgl. 4.7.1) entstandenen Filme wurden nach einer Lagerzeit von 17 bis 23 Tagen hinsichtlich Aussehen und mechanischer Stabilität beurteilt.

Mit der Filmbildung veränderten sich die Konzentrationsverhältnisse der einzelnen Systeme. In Tabelle 16 sind die jeweiligen Anteile von Dynasan 112 und Mowiol 3-83 in den Dispersionen bzw. den Filmen zusammengefasst.

Chargen - bezeichnung D-20 / P3-...	Dispersion		Film	
	Dynasan 112 (%)	Mowiol 3-83 (%)	Dynasan 112 (%)	Mowiol 3-83 (%)
1	20,0	1,0	95,2	4,8
2	20,0	2,0	90,9	9,1
3	20,0	3,0	87,0	13,0
4	20,0	4,0	83,3	16,7
6	20,0	6,0	76,9	23,1
8	20,0	8,0	71,4	28,6
10	20,0	10,0	66,7	33,3
15	20,0	15,0	57,1	42,9
20	20,0	20,0	50,0	50,0

Tab. 16: Änderung der Konzentrationsverhältnisse durch Filmbildung aus Dynasan 112 - Dispersionen (offene Lagerung bei ca. 23 °C).

Filme mit einem geringen Mowiol-Anteil waren weiß, spröde und zeigten eine raue, teilweise mit Kerben versehene Oberfläche. Mit zunehmendem Mowiol-Gehalt wurden die Filme härter und erschienen matter bzw. milchig-trüb (ab 4 % Mowiol 3-83). Zum Teil fanden sich an der Oberfläche Strukturen, die durch das Eintrocknen von Bläschen entstanden waren. Bei einer weiteren Erhöhung des Mowiol-Anteils (10 bis 20 % Mowiol) entstanden glatte, glasig durchscheinende Filme, die einige

milchig-trübe Stellen aufwiesen. Beim Abschaben von Teilen der eingetrockneten Rezeptur zeigten sich verbesserte elastische Eigenschaften.

Die gegossenen Filme wurden hinsichtlich ihres thermischen Verhaltens mittels DSC untersucht. Reine Mowiol 3-83 - Filme zeigten im untersuchten Temperaturbereich keine thermischen Übergänge. Daher waren alle auftretenden Signale dem enthaltenen Triglycerid zuzuordnen. Mit zunehmendem Mowiol-Anteil konnte neben der zu erwartenden stabilen β -Modifikation von Trilaurin, ein stärker werdender Anteil der metastabilen β' -Modifikation (vermutlich β'_2 -Mod., vgl. 4.1.2) detektiert werden (Abb. 67). Während bei einem Mowiol-Anteil von 9,1 % kein β' -Signal auftrat, zeigte sich bei 16,7 % Mowiol ein leichtes exothermes Signal ab 34,5 °C, welches auf eine Modifikationsumwandlung schließen ließ. Bei höheren Mowiol-Konzentrationen waren das Schmelzen der β' -Modifikation und die anschließende Kristallisation in β -Konformation deutlich zu unterscheiden. Die Umwandlung begann im Bereich von 31 bis 32 °C. Die endothermen Peaks wurden durch höhere Mowiol-Anteile zu höheren Temperaturen hin verschoben (33,0 → 34,5 → 36,0 °C). Durch diese Verschiebung wird das nachfolgende Kristallisationsereignis zunehmend vom Schmelzpeak der β -Modifikation überlagert und ist bei 50 % Mowiol nicht mehr eindeutig zuzuordnen. Erwartungsgemäß erfolgte das Schmelzen der β -Modifikation bei den Filmen mit 45,5 bis 46,5 °C bei geringeren Temperaturen als beim Bulkmaterial von Dynasan 112 (47,8 °C).

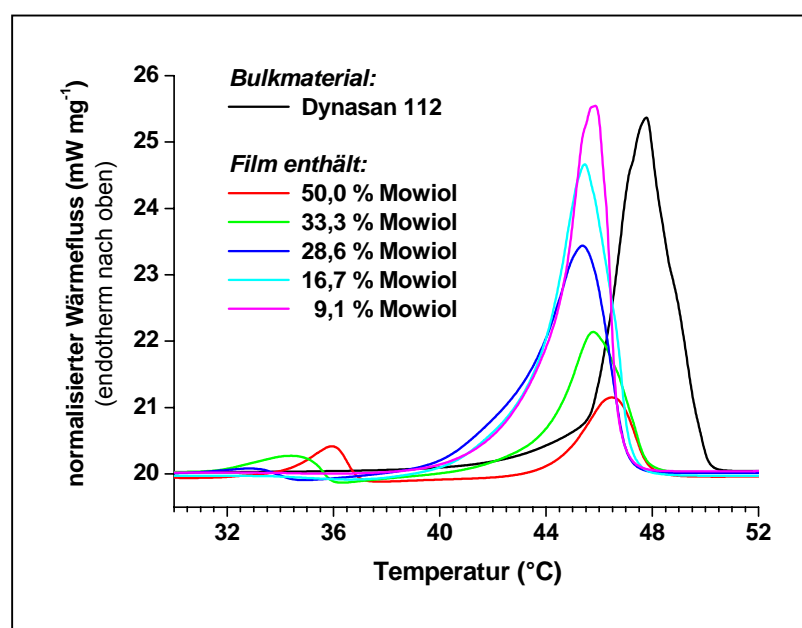


Abb. 67: DSC-Untersuchungen von Dynasan 112 - Filmen mit unterschiedlichem Mowiol 3-83 - Anteil (Heizrate 5 K min⁻¹).

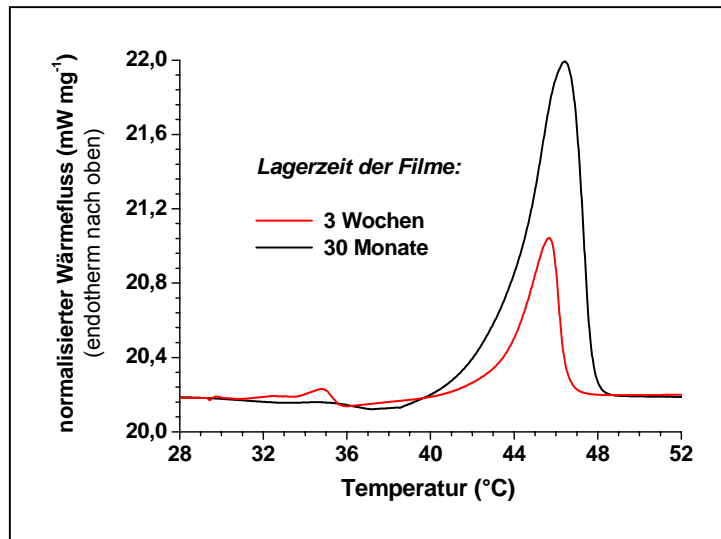


Abb. 68: Dynasan 112 - Film mit 42,9 % Mowiol 3-83: Auswirkung der Lagerzeit auf die Ausbildung von Kristallmodifikationen (Heizrate 5 K min^{-1}).

Auch nach einer Lagerzeit von 30 Monaten zeigte sich noch ein geringes endothermes Signal um 36°C , welches auf die Anwesenheit von Trilaurin in der β' -Modifikation hindeutet (Abb. 68).

Vergleicht man das thermische Verhalten von Trilaurin in den Filmen mit dem des Bulkmaterials, so ist es ungewöhnlich, nach einer Lagerzeit von Tagen noch Anteile an metastabiler β' -Modifikation detektieren zu können (vgl. 4.5). Mit Hilfe der Röntgenbeugung untersuchte Precht [1977] die Entstehung und Umwandlung kristalliner Strukturen bei Trilaurin. Dabei stellte er fest, dass die Umwandlung der metastabilen β' - zur stabilen β -Modifikation nach einer Stunde zum größten Teil vollzogen wurde. Darüber hinaus nahm die Dichte bis zu einer Lagerzeit von ca. 22 Stunden nur noch geringfügig zu. Eine längere Lagerung hatte keine wesentlichen Veränderungen der Gitterdaten mehr zur Folge.

Mit großer Sicherheit ist die Anwesenheit von PVA-Molekülen in den entstandenen Filmen für das Auftreten von Trilaurin in β' -Modifikation verantwortlich. Mit zunehmendem Polymeranteil verzögert sich die Umlagerung des Trilaurin-Kristallgitters. Inwieweit sich dieser Umstand auf die Eigenschaften der Überzüge auswirkt, kann ohne weiterführende Untersuchungen an freien Filmen nicht abgeleitet werden.

4.9.2 Untersuchungen zur Trocknungskinetik

Um eine Befilmung hinsichtlich der Prozessparameter optimieren zu können, sind Informationen zur Trocknungskinetik der zu verwendenden Befilmungsrezeptur notwendig. Aus diesem Grund wurde der Trocknungsverlauf von ausgewählten Dynasan-Dispersionen mit Hilfe der Thermogravimetrie (TG) untersucht. Dazu wurde eine isotherme Versuchsführung ausgewählt und bei Temperaturen von 30, 35 und 40 °C gearbeitet. Um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, wurden jeweils zirka 20 mg Rezeptur in Platin-Tiegel genau eingewogen. Die Messdaten sind in der Abbildung 69 zusammengefasst.

Die Änderung des Gewichts wurde unter den gewählten Versuchsbedingungen nur durch das Verdunsten von Wasser verursacht. Ein pyrolytischer Abbau oder die Oxidation von Bestandteilen der Rezeptur kann unter diesen Bedingungen ausgeschlossen werden.

Aus der Temperaturerhöhung von 30 auf 35 °C resultierte eine deutliche Steigerung der Verdunstungsrate. Dagegen zeigte eine weitere Erhöhung um 5 K nur einen geringen Effekt. Nach ca. 240 Minuten war nahezu das gesamte Rezepturwasser verdunstet. Eine Verlängerung des Trocknungsvorgangs führte nur noch zu minimalen Gewichtsveränderungen.

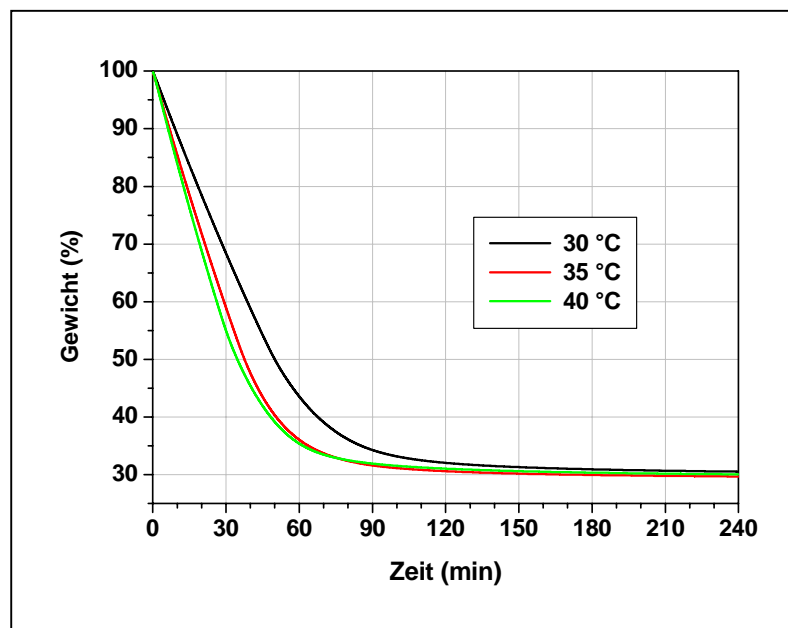


Abb. 69: Thermogravimetrische Untersuchungen der Dynasan 112 - Dispersion 'D-20/P3-10/drB01': Gewichtsverlust in Abhängigkeit von Zeit und Temperatur.

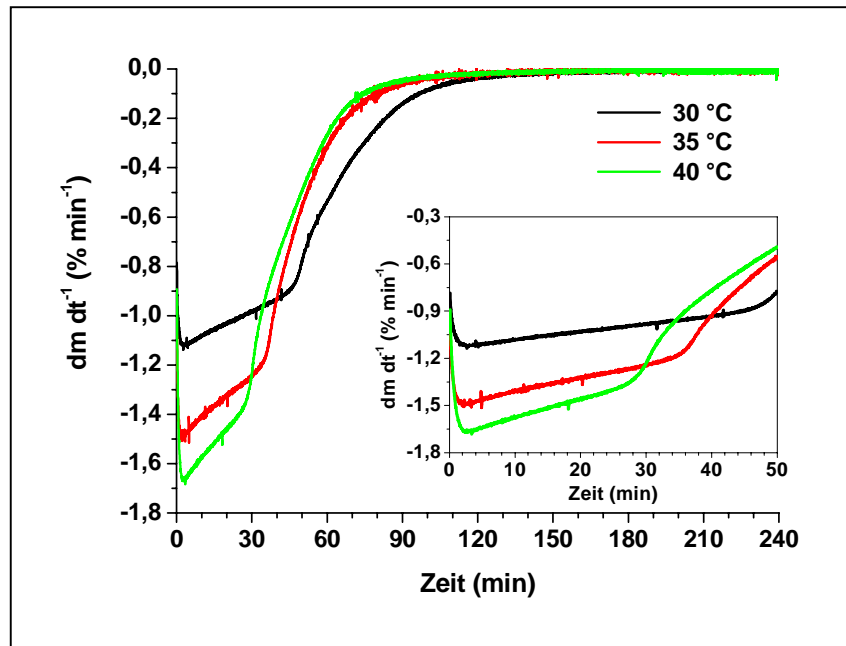


Abb. 70: Thermogravimetrische Untersuchungen der Dynasan 112 - Dispersion 'D-20/P3-10/drB01': Darstellung der Geschwindigkeit der Massenänderung in Abhängigkeit von der Temperatur.

Durch die erste zeitliche Ableitung einer TG-Kurve lässt sich die Geschwindigkeit der Massenänderung verdeutlichen (DTG-Kurve; Abb. 70).

Die Kurvenverläufe lassen sich jeweils in drei Bereiche untergliedern. Zunächst fällt die DTG-Kurve sehr rasch ab. Demzufolge erhöht sich die Verdunstungsrate bis zu einem Maximalwert. Im weiteren Verlauf steigt die Kurve in nahezu linearer Weise leicht an, d.h. die Verdunstungsrate vermindert sich leicht. Bei einer Verdunstung von ca. 57 % des enthaltenen Wassers steigen die Kurven in kurzer Zeit stark an. Das bedeutet, dass die Geschwindigkeit der Massenänderung extrem stark abfällt und sich dem Wert von Null annähert. In Tabelle 17 wurden charakteristische Werte für die DTG-Kurven zusammengestellt, welche die Übergänge der einzelnen Trocknungsphasen kennzeichnen.

Temperatur	30 °C		35 °C		40 °C	
Übergang	TZ (min)	VR (% min ⁻¹)	TZ (min)	VR (% min ⁻¹)	TZ (min)	VR (% min ⁻¹)
Bereich 1→ 2	2,8	1,1	2,8	1,5	2,8	1,7
Bereich 2→ 3	42,3	0,9	32,9	1,2	25,9	1,4

Tab. 17: Thermogravimetrische Untersuchungen der Dynasan 112 - Dispersion 'D-20/P3-10/drB01': Charakteristische Werte für Übergänge verschiedener Trocknungsphasen in Abhängigkeit von der Temperatur (TZ- Trocknungszeit, VR- Verdunstungsrate).

VR (% min ⁻¹)	30 °C	35 °C	40 °C
0,10	96,7 min	79,8 min	74,8 min
0,02	142,4 min	119,7 min	116,8 min

Tab. 18: Thermogravimetrische Untersuchungen der Dynasan 112 - Dispersion 'D-20/P3-10/drB01': Trocknungszeiten für das Erreichen definierter Trocknungsraten in Abhängigkeit von der Temperatur (VR- Verdunstungsrate).

Während die Grenze zwischen den Bereichen 1 und 2 temperaturabhängig bei 2,8 Minuten zu finden war, detektierte man den Übergang '2 → 3' mit zunehmender Temperatur bei kürzeren Trocknungszeiten. Bei höheren Temperaturen zeigen sich erwartungsgemäß höhere Verdunstungsraten, wobei gleiche Verdunstungsraten zu früheren Trocknungszeiten auftraten (vgl. Tab. 18).

Bouchama et al. [2002] untersuchten Filmbildungsvorgänge konzentrierter Paraffinöl-Emulsionen vom Öl-in-Wasser-Typ (O/W). Sie konnten drei Phasen der Filmbildung unterscheiden. Zunächst erfolgte eine schnelle Verdunstung von 'freiem Wasser'. Ein Wassergradient bildete sich aus und wanderte als Front von der Oberfläche in immer tiefere Schichten des Flüssigkeitsfilms. Dabei engten sich die wässrigen Bereiche zwischen den Öltröpfchen immer stärker ein und bildeten schließlich dünne Filme aus. Diese Phase endete, als die Stabilisierung der Grenzflächen nicht mehr ausreichte, Öltröpfchen koaleszierten und sich auf der Rezepturoberfläche ein geschlossener lipophiler Film ausbildete. Das Wasser diffundierte nun durch eine wachsende Öl-Schicht und verdunstete schließlich von deren Oberfläche. Bei fortschreitendem Wasserverlust fand eine Phaseninversion statt. Die immer dünner werdenden, wässrigen Filme rissen auf und bildeten Tröpfchen aus, die nun in der lipophilen Phase dispergiert vorlagen (W/O-Emulsion).

Über die Darstellung der Gewichtsveränderung als Funktion von $t^{0,5}$ ist es möglich, die diffusionskontrollierte Phase durch das Auftreten eines linearen Bereiches zu identifizieren [Crank 1975; Guigner et al. 2001].

Für die gewonnenen Messdaten konnte jedoch bei der Darstellung des Trocknungsverlaufs in Abhängigkeit von $t^{0,5}$ und der gewählten Temperatur kein linearer Bereich detektiert werden (Abb. 71). Somit ist das Vorhandensein einer, allein durch Diffusion kontrollierten Trocknungsphase auszuschließen.

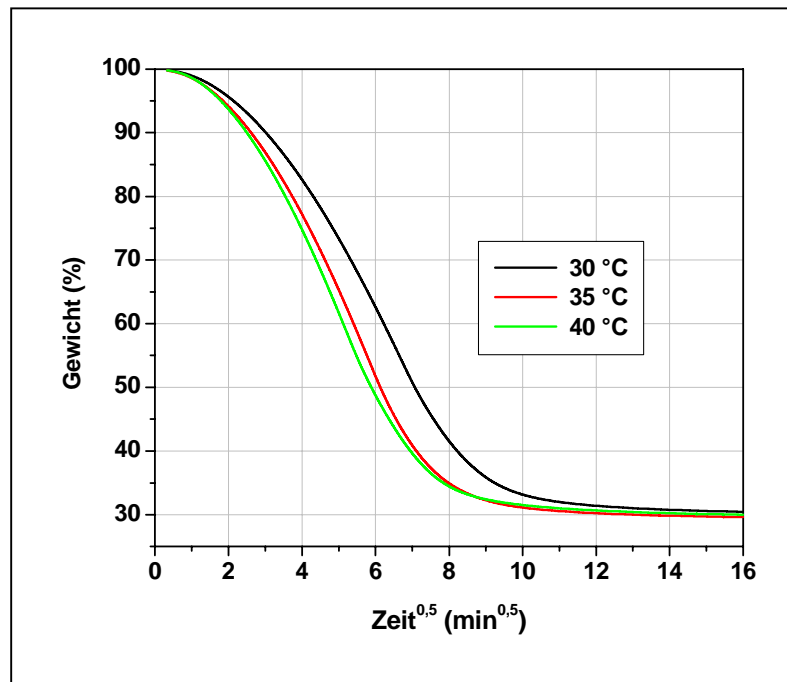


Abb. 71: Thermogravimetrische Untersuchungen der Dynasan 112 - Dispersion 'D-20/P3-10/drB01': Darstellung der Gewichtsabnahme als Funktion von $t^{0,5}$ in Abhängigkeit von der Temperatur.

Dieser Umstand hat möglicherweise mehrere Ursachen: Beim Befüllen der Tiegel zog sich die Flüssigkeit an den Tiegelwänden nach oben (Abb. 72). Es entstand somit ein Flüssigkeitsfilm mit variierender Höhe. Außerdem wies die untersuchte Rezeptur einen Wasseranteil von zirka 70 % auf (bei Bouchama et al. [2002] Wasseranteil lediglich um 22 %) und die mittlere Partikelgröße der dispergierten Phase lag über eine Größenordnung niedriger ('D-20/P3-10/drB01' um 300 nm; bei Bouchama et al. [2002] um 5 μm). Weiterhin befanden sich in der wässrigen Phase Polymere frei bzw. in fixiertem Zustand und das beginnende Auskristallisieren des Trilaurins hemmte den Trocknungsverlauf zusätzlich. Dadurch wurde die Ausbildung einer sich vertikal durch den Flüssigkeitsfilm bewegendes Wassergradienten-Front nicht möglich.

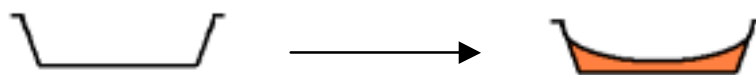


Abb. 72: Ausbildung des Flüssigkeitsfilms beim Befüllen von Tiegeln.

Zum Verlauf der DTG-Kurven für die untersuchten Bedingungen lässt sich an dieser Stelle nur Folgendes interpretieren:

Zu Beginn der Trocknung steigt die Verdunstungsrate innerhalb von ca. 3 Minuten rapide auf ein Maximum an. Daran schließt sich eine Trocknungsphase an, in der

sich die Verdunstungsrate nur geringfügig ändert. In Abhängigkeit von der Trocknungstemperatur nimmt diese in einem Zeitraum von 23 bis 40 Minuten um nur 0,2 bis 0,3 % min⁻¹ ab. Rezepturwasser verdunstet zunächst frei von der Oberfläche des Flüssigkeitsfilms ab (Kinetik 0. Ordnung). Vermutlich mit der Ausbildung einer halbfesten, teilweise von Trilaurin-Kristallen durchzogenen Struktur auf der Oberfläche des Rezepturfilms, verringert sich die Verdunstungsrate deutlich. Der Transport des Wassers aus tieferen Schichten an die Oberfläche wird zunehmend durch die fortschreitende Ausbildung eines festen Rezepturfilms gehemmt (Membrandiffusion).

4.9.3 Befilmung von Placebo-Kernen mit ausgewählter Rezeptur

In einer Befilmungsrezeptur sollte der Anteil an filmbildendem Material möglichst hoch sein. Nutzt man lösliche Polymere als Filmbildner, so nimmt jedoch mit steigender Konzentration auch die Viskosität der Rezeptur zu. Ist ein System zu viskos, wirkt sich das nachteilig auf dessen Versprühbarkeit aus [Aulton et al. 1995].

Die Viskosität einer Dynasan 112 - Dispersion hängt wesentlich vom zugesetzten Polyvinylalkohol - Anteil ab und ist daher mit einer entsprechend konzentrierten PVA - Lösung vergleichbar. So weist eine 10 %ige Mowiol 3-83 - Lösung laut Herstellerangaben eine Viskosität von ca. 10 mPa s auf [Clariant 1999]. In diesem Viskositätsbereich sollten bei der Förderung und dem Versprühen einer Rezeptur keine Probleme auftreten. Deswegen wurde für die Befilmung von Placebo-Kernen eine 20 %ige Dynasan 112 - Dispersion ausgewählt, welche mit 10 % Mowiol 3-83 stabilisiert war.

Genauere Angaben zur Herstellung und Zusammensetzung der eingesetzten Befilmungsrezepturen (MF-GA800-1-3, MF-GA800-4-6) sind dem Kapitel 3.4.2.2 sowie dem Anhang A.2 zu entnehmen.

4.9.3.1 Befilmungsbedingungen

Bei einer Befilmung fester Arzneiformen mit Hilfe wässriger Systeme ist man daran interessiert, das enthaltene Rezepturwasser nach dem Versprühen so schnell wie möglich wieder aus dem Produktionsraum zu entfernen, um gerade zu Beginn des Befilmungsprozesses ein Anlösen von Tabletten oder Granulat zu vermeiden.

Beim zu untersuchenden Befilmungskonzept wird die Ausbildung der Filme im Wesentlichen durch die Kristallisation des Triglycerids bestimmt. Dieser Prozess kann im Vergleich zu anderen Filmbildungsmechanismen (vgl. 2.1.3) möglicherweise etwas mehr Zeit in Anspruch nehmen. Dadurch kommt der schnellen Entfernung des Rezepturwassers eine besondere Bedeutung zu.

Diese Überlegungen einbeziehend, wurde der Befilmungsprozess unter Verwendung eines Glatt®-Coaters GPCG1 (3.4.1.2) in ersten Sprühversuchen für 1,5 kg Tabletten optimiert. Folgende Parameter wurden für die Herstellung festgelegt:

Sprühdruk	200 kPa
Luftdurchsatz	über 10 m s ⁻¹ (maximale Stellung)
Stellung der Abluftklappe	60 %
Druckdifferenz am Filter	maximal 5 kPa
Zulufttemperatur	40 °C.

Unter den gewählten Verhältnissen wurde weder ein starker Abrieb der unbefilmten Kerne während des Vorwärmens, noch ein Kleben der zum Teil befilmten Kerne beobachtet. Das Gutbett konnte gut fluidisiert werden. Es entstanden keine statischen Zonen am Siebboden.

Da im Wurster-Coater ein Abkühlen der fertigen Filmtabletten nicht realisiert werden konnte, wurden die noch warmen Tabletten dem Gerät entnommen und unter moderatem Durchmischen schnell auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wurden sie in Folienbeuteln luftdicht verpackt und bei ca. 25 °C gelagert.

Unter Einberechnung eines Verlustes von 5 % wurde soviel Dispersion aufgesprüht, dass die Befilmung einem Massenzuwachs von 20,1 % (Ch.: 0478/2003; Dynfilm 20) bzw. 25,4 % (Ch.: 0479/2003; Dynfilm 25) entsprach. Damit ergab sich für die Überzüge eine aufgetragene Lipidmenge von 8,5 bzw. 10,7 mg cm⁻².

Zum Vergleich wurde der Dynasan 112 - Befilmungsrezeptur ein kommerzielles Produkt gegenübergestellt, welches ebenfalls als Feuchtigkeitsbarriere Anwendung findet. Es handelt sich dabei um Sepifilm® LP 010 der Firma Seppic S.A. (siehe 3.1.6). Dieses Produkt besteht zwar in der Hauptsache aus Cellulosederivaten, enthält jedoch zusätzlich 10 % Stearinsäure. Die Bezeichnung 'Stearinsäure' steht

im pharmazeutischen Bereich für ein Gemisch aus Stearin- und Palmitinsäure [Allen Jr. 2000]. Das Mischungsverhältnis im Produkt wurde vom Hersteller nicht näher spezifiziert.

Der Hersteller empfiehlt für die Verarbeitung der in Wasser suspendierten Pulvermischung höhere Temperaturen. Beispielsweise wird für die Befilmung in einem Accelacota 10 (Manesty, GB-Knowsley) eine Zulufttemperatur von 60 °C sowie eine Ablufttemperatur von 42 °C angegeben [Seppic 1994]. Den Hintergrund dafür bildet höchstwahrscheinlich die Schmelztemperatur des eingesetzten Fettsäuregemisches. Während das Bulkmaterial von Stearinsäure um 71 °C bzw. von Palmitinsäure um 63 °C schmilzt [Piper et al. 1926], kann sich die Schmelztemperatur der Mischung, je nach Zusammensetzung, auf bis zu 53 °C erniedrigen [Ph. Helv. VII 1987]. DSC-Untersuchungen haben gezeigt, dass das Schmelzen der Fettsäuremischung in der 15 %igen wässrigen Sepifilm® LP 010-Suspension schon bei 50 °C einsetzt und das endotherme Peakmaximum um 56 °C liegt. Beim Versprühen der Rezeptur und den dabei entstehenden feinen Tröpfchen, sollte daher eine Zulufttemperatur von 55 °C ausreichen, um das Fettsäuregemisch zum Schmelzen zu bringen.

Aus diesem Grund wurde der Befilmungsprozess bezüglich der Temperaturführung dahin gehend abgewandelt, dass die Zulufttemperatur, beginnend bei 40 °C, über 30 Minuten auf 55 °C erhöht wurde. Die Produkttemperatur stieg proportional von 38 auf 42 °C. Die Ablufttemperatur lag jeweils um 1 - 2 K höher.

Es wurden ca. 1,1 kg Kerne (Ch.: V3F057) mit einer 10 %igen Sepifilm® LP 010-Suspension so befilmt, dass ein Massenzuwachs von 19,3 % erzielt wurde. Die Sprühdauer wurde während des Prozesses stufenweise auf 16,8 g min⁻¹ erhöht.

Die Prozessprotokolle der Befilmung sind für die Chargen 0478/2003 (Dynfilm 20), 0479/2003 (Dynfilm 25) und 0480/2003 (Sepifilm®) im Anhang zusammengestellt (A.4).

4.9.3.2 Charakterisierung der Filmdrucke

Die produzierten Filmdrucke waren in jedem Fall unbeschädigt und wiesen eine einheitliche, matte Oberfläche auf. Mit der Dynasan 112-Dispersion erhielt man einen weißen Film. Der Sepifilm® - Überzug dagegen war blass ockerfarben. Die

mechanische Widerstandsfähigkeit der Filme war bei einer für Tabletten üblichen Behandlung ausreichend.

Zirka 3 bzw. 8 Tage nach Herstellung der verschiedenen Filmtabletten-Chargen, wurden diese bezüglich Masse, radialer Bruchfestigkeit und Zerfall charakterisiert (Tab. 19). Dabei erwies sich die Durchführung von Zerfallstestungen als schwierig. Die Filmtabletten hafteten zum Teil am Siebboden oder an den Scheiben, sodass sie nicht optimal umspült werden konnten. Die ermittelten Daten sind somit nicht miteinander vergleichbar und dienen allenfalls zur groben Orientierung.

		Dynfilm 20	Dynfilm 25	Sepifilm®
ca. 3 Tage nach Hrst.	Masse (mg)	78,6	81,4	77,7
	Bruchfestigkeit (N)	100	111	219
	Zerfall (Min:Sek)	14:52	18:42	17:18
ca. 8 Tage nach Hrst.	Masse (mg)	79,1	82,1	78,3
	Bruchfestigkeit (N)	112	129	220
	Zerfall (Min:Sek)	16:03	20:09	15:29

Tab. 19: Charakterisierung der Filmtabletten: Masse (n = 20), radiale Bruchfestigkeit (n = 10) und Zerfall (n = 6 bei 37 °C).

Neben der zu erwartenden Massenzunahme resultierten, aus der Befilmung auch höhere Bruchfestigkeiten. So stiegen die Werte durch einen Dynasan-Überzug von 59 N (Kerne) auf 100 (Dynfilm 20) bzw. 111 N (Dynfilm 25). Erklärbar ist dies mit der Ausbildung kristalliner PVA-Strukturen im Überzug während der Trocknungsphase. Nach einer Lagerung von 5 Tagen konnte ein leichter Anstieg der Bruchfestigkeit festgestellt werden, der bei dickeren Filmen etwas deutlicher ausfällt. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist eine verzögerte Umwandlung von Trilaurin-Modifikationen in eingetrockneten Dispersionen. Wie bereits angesprochen (vgl. 4.9.1), wird durch Polyvinylalkohol-Moleküle die Umwandlung der metastabilen β' - zur stabilen β -Modifikation hinausgezögert. Somit bildet sich die dichtere Packung der β -Modifikation während der Lagerung nur langsam aus. Dies führt schließlich zu einem leichten Ansteigen der Bruchfestigkeitswerte. Um diese Aussagen bestätigen zu können, sind Lagerstudien über längere Zeiträume sowie Untersuchungen zur Kristallstruktur in freien Filmen notwendig.

	Höhe (mm)	Durchmesser (mm)	Oberfläche (mm ²)
Kerne	2,84	4,94	103,2
Dynfilm 20	3,24	5,35	122,1
Dynfilm 25	3,32	5,42	125,6
Sepifilm®	3,20	5,31	120,2

Tab. 20: Tablettengeometrien: Placebo-Kerne und Filmtabletten (Wölbungsradius 5,0 mm; n = 10).

Für Filmtabletten mit Sepifilm®-Überzügen erhöht sich die Bruchfestigkeit von 59 N (Kerne) sogar auf 219 bzw. 220 N. Grund für den extremen Anstieg ist ein Anteil von 90 % an Zellulosederivaten im Überzug. Die Polymere bilden bei der Filmbildung ein festes Netzwerk aus und tragen damit zur Erhöhung der Festigkeit bei.

Um Eigenschaften von Filmtabletten, welche durch den Überzug beeinflusst werden, miteinander vergleichen zu können, sind Informationen zur mittleren Oberfläche der Tabletten bzw. zur Dichte des Filmes unentbehrlich. In Tabelle 20 sind die Tablettengeometrien der Placebo-Kerne und Filmtabletten zusammengefasst. Den Berechnungen wurde ein Wölbungsradius von 5,0 mm zugrunde gelegt (n = 10). Mit Hilfe der Tabletten-Abmessungen und der mittleren Massen ist es möglich, die Dichten der aufgetragenen Überzüge abzuschätzen (Tab. 21).

Um das Verhalten von Überzügen unterschiedlicher Dicke während der Lagerung bei erhöhter Luftfeuchte vergleichen zu können, sollte das Überzugsmaterial die gleiche Dichte aufweisen. Die untersuchten Chargen 'Dynfilm 20' und 'Dynfilm 25' erfüllten diese Voraussetzung. Im Vergleich dazu wies der Sepifilm®-Überzug eine geringfügig höhere Dichte auf. Dies ist auf den deutlich niedrigeren Lipidanteil zurückzuführen.

	(Film-) Tablette		Überzug		
	Volumen (mm ³)	Masse (mg)	Volumen (mm ³)	Masse (mg)	Dichte (g cm ⁻³)
Kerne	42,21	65,0	-	-	-
Dynfilm 20	55,89	79,1	13,68	14,1	1,031
Dynfilm 25	58,72	82,0	16,51	17,0	1,030
Sepifilm®	54,43	78,3	12,22	13,3	1,088

Tab. 21: Filmtabletten: Abschätzung der Dichte des Überzuges (Wölbungsradius 5,0 mm; n = 10).

4.9.3.3 Lagerstudien bei erhöhter Luftfeuchte

Um den Einfluss erhöhter relativer Luftfeuchtigkeit auf die Filmtabletten im Vergleich zu den verwendeten Placebo-Kernen untersuchen zu können, wurden Lagerstudien in Gefäßen mit gesättigter NaCl-Lösung durchgeführt (vgl. 3.4.2.4). Direkt in den Behältnissen wurden während der Lagerung stabile Temperaturen von 22,7 bzw. 42,4 °C gemessen. Damit ergeben sich für die relative Luftfeuchte theoretische Werte von 75,4 bzw. 75,0 %.

Die Abbildung 73 zeigt die Massen der Filmtabletten (n = 20) in Abhängigkeit von Lagerzeit und klimatischer Bedingung. Erwartungsgemäß sind die Schwankungen um den Mittelwert bei Filmtabletten stärker ausgeprägt als bei den Kernen, da hier zusätzlich die Massen der Überzüge statistisch fluktuieren.

Ein Vergleich der aufeinander folgenden Mittelwerte (zweiseitiger t-Test; $\alpha = 0,1$; vgl. 3.4.2.4) zeigte, dass sich lediglich die Werte vom Ausgangszustand und nach einem Tag Lagerung bei 42 °C signifikant voneinander unterscheiden lassen. Die restlichen aufeinander folgenden Mittelwerte können als nahezu gleich angenommen werden. Es lässt sich im Hinblick auf einen Massenzuwachs kein deutlicher Trend feststellen.

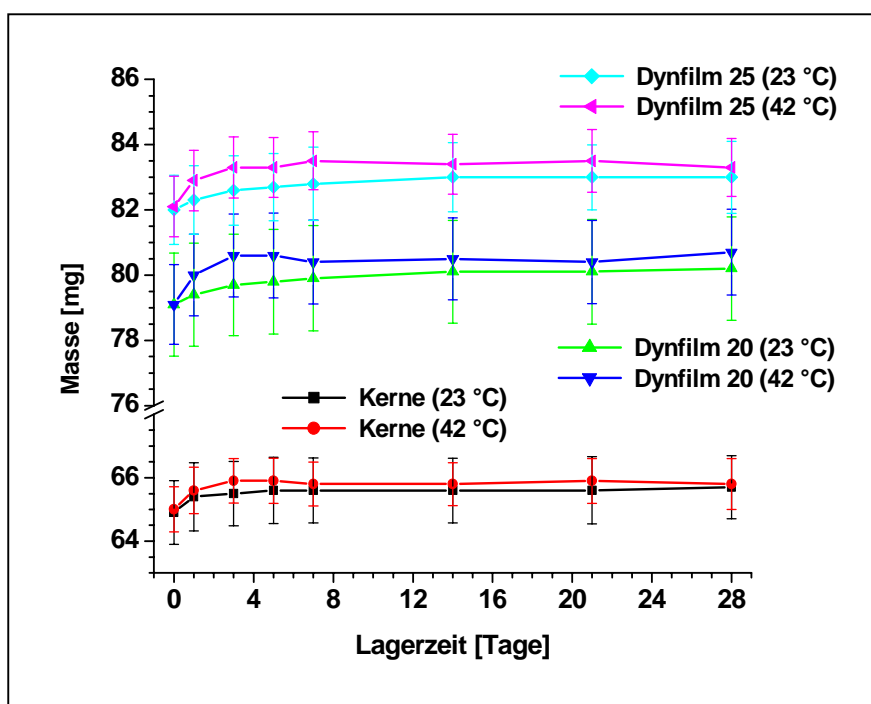


Abb. 73: Lagerstudien bei erhöhter Luftfeuchte: Massen (n = 20) von Placebo-Kernen und Filmtabletten mit Dynasan 112-Überzug (Massenzuwachs durch Befilmung 20 bzw. 25 %).

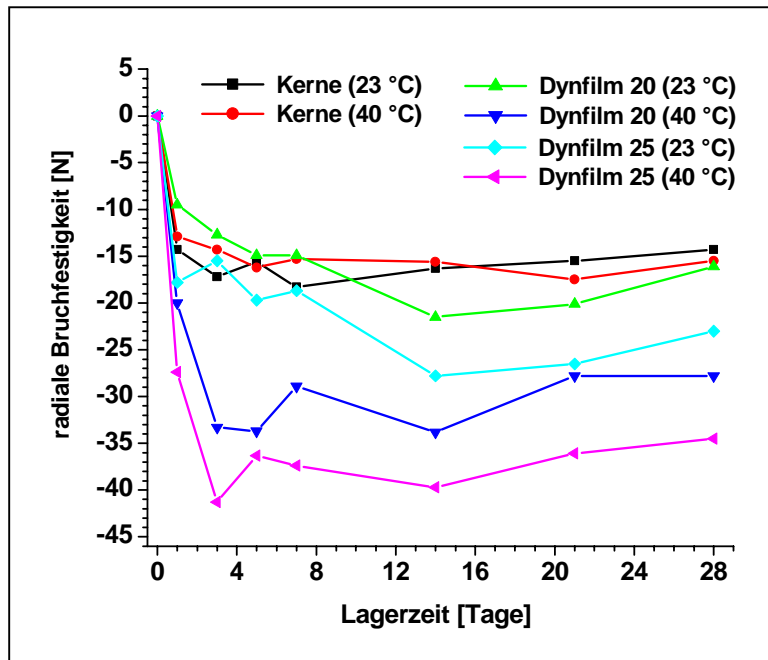


Abb. 74: Lagerstudien bei erhöhter Luftfeuchte: Veränderungen der Bruchfestigkeiten (n = 10) von Placebo-Kernen und Filtabletten mit Dynasan 112-Überzug (Massenzuwachs durch Befilmung 20 bzw. 25 %).

Dagegen wirkte sich die Lagerung der Tabletten bei erhöhter Luftfeuchtigkeit nachdrücklich auf deren Festigkeit aus. In Abbildung 74 sind die absoluten Änderungen der Werte für die einzelnen Chargen und klimatischen Bedingungen dargestellt. Nach anfänglich starkem Abfall der Bruchfestigkeiten war nach einer 14-tägigen Lagerung bei den Filtabletten wieder ein leichter Anstieg zu verzeichnen. Generell fällt auf, dass neben der Temperatur auch die Dicke des Überzugs Einfluss auf die Festigkeit der Filtabletten hat. Ein stärkerer Überzug führt zu geringfügig niedrigeren Bruchfestigkeiten. Dabei beträgt die maximale Differenz zwischen Dynfilm 20 und Dynfilm 25 zirka 9 N.

Setzt man die Werte der größten Veränderung zur Ausgangssituation in Bezug, so reduzieren sich die radialen Bruchfestigkeiten bei 42 °C mit 30 - 32 % in nahezu gleichem Ausmaß. Bei 23 °C hingegen traten Unterschiede zwischen den Kernen und Filtabletten auf. So reduzierte sich unter diesen Bedingungen die Festigkeit der Kerne um 31 %, bei Dynfilm 20 bzw. Dynfilm 25 nur um 19 bzw. 22 %.

Polyvinylalkohol ist für Wasser leicht permeabel. Eine Wasseraufnahme führt zum Quellen der Polymermoleküle. Laut Herstellerinformation [Clariant 1999] ist das im Überzug enthaltene Mowiol nicht hygroskopisch. Jedoch setzt sich eine dünne

Schicht an der Oberfläche des Bulkmaterials mit der sie umgebenden Luftfeuchtigkeit ins Gleichgewicht. So wurde bei gravimetrischen Untersuchungen nach Lagerung des Materials bei 22,7 °C und 75,0 % relativer Luftfeuchtigkeit ein Wassergehalt von ca. 6 % ermittelt. Der Wert vergrößerte sich bei zunehmender Luftfeuchtigkeit in nichtlinearer Form.

Krzeminski [1991] untersuchte die Vorgänge bei der Quellung von PVA mit Hilfe verschiedener spektroskopischer Methoden genauer. Er stellte fest, dass zunächst Wasser in das Polymer eindringt und an Hydroxylgruppen über Wasserstoffbrücken bindet. Dabei waren die Bindungen zu Gruppen, welche sich an der Oberfläche kristallinen Materials befanden stärker als zu Hydroxylgruppen in amorphen Bereichen. Bei fortschreitender Quellung sammelt sich ungebundenes Wasser als Kondenswasser. Ist die Quellung des Polymers sehr stark, kann es darüber hinaus zur Spaltung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxylgruppen selbst kommen. Diese treten dann ebenfalls mit Wassermolekülen in Wechselwirkung. Die Wassermoleküle fungieren im gequollenen Polymer als eine Art Weichmacher (vgl. 2.1.2).

Die Quellung breitet sich von der Oberfläche ins Innere des Materials aus. Es bildet sich eine wandernde Front, welche glasartigen und gummiartigen Bereich im Polymer separiert. Wie tief diese Front in das Material vordringt, hängt wesentlich von den herrschenden klimatischen Bedingungen ab.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Vorgänge bei der Quellung und unter der Voraussetzung, dass die Kerne während unterschiedlicher Befilmungsprozesse in gleicher Weise durch die herrschende Feuchtigkeit beeinflusst wurden, könnte man die abnehmenden Bruchfestigkeiten als Folge einer Wassereinlagerung in die äußeren Schichten des Films auffassen. Der Umstand, dass die Filmtabletten mit einem stärkeren Überzug eine um ca. 3 % größere Oberfläche aufweisen, wird vernachlässigt (siehe 4.9.3.2). Höhere Temperaturen begünstigen generell die Penetration des Wassers in das Überzugsmaterial. Zusätzlich kam noch eine Verschiebung der Werte hinzu, die auf unterschiedliche Filmstärken zurückzuführen waren. Unerwarteterweise sanken die radialen Bruchfestigkeiten unter gleichen Lagerbedingungen bei einer stärkeren Befilmung.

Es müsste an dieser Stelle abgeklärt werden, inwieweit die Erweichung unterschiedlich starker Filmüberzüge von der Menge des eingelagerten Wassers abhängt. Da sich die Filmtabletten 'Dynfilm 25' vor der Einlagerung auf einem höheren Bruchfestigkeitsniveau befanden, wäre es durchaus denkbar, dass im Vergleich zu 'Dynfilm 20' die Einlagerung einer vergleichbaren Menge Wassers zu einer stärkeren Erweichung des Überzuges führt.

Um diese Hypothesen erhärten zu können, müssten Untersuchungen an freien Filmen mit vergleichbarer Dicke und Struktur vorgenommen werden. Damit könnte man herausfinden, welche Menge an Wasser sich in den Filmen einlagert, ob der Überzug für Wasser permeabel ist und wie viel Feuchtigkeit demzufolge in den Kern eindringt. Mit Hilfe von Ultraschall könnte man das Ausmaß der gequollenen Schicht im Überzug zu unterschiedlichen Lagerzeiten bestimmen. Damit ließe sich feststellen, ob der Film im Laufe der Lagerung in seiner ganzen Dicke quillt oder ob nur oberflächlich Wasser eindringt [Maffezzoli et al. 1999].

Die Durchführung dieser aufwendigen Untersuchungen (z.B. Testungen bezüglich der Wasserdampfdurchlässigkeit [DIN 53521 1987; ASTM E96-90 1992]), für die spezielle Filmbildungssysteme [Athey Jr. 1995] und Analysentechnik benötigt werden, waren in Rahmen der Arbeit leider nicht möglich.

4.9.3.4 Vergleich mit Sepifilm® LP 010

Mit Sepifilm® LP 010 befilmte Placebo-Kerne wurden ebenfalls in beschriebener Weise bei erhöhter Luftfeuchtigkeit gelagert.

In Abbildung 75 sind die Massen der Filmtabletten ($n = 20$) in Abhängigkeit von der Lagerzeit und den klimatischen Bedingungen dargestellt. Zum Vergleich wurden die Daten für 'Dynfilm 20' hinzugefügt.

Bis auf Werte vom Ausgangszustand und nach einem Tag Lagerung unterscheiden sich aufeinander folgende Mittelwerte auch bei diesen Filmtabletten nicht signifikant voneinander (siehe 3.4.2.4; vgl. 4.9.3.3). Somit lässt sich auch hier im Hinblick auf einen Massenzuwachs kein deutlicher Trend feststellen.

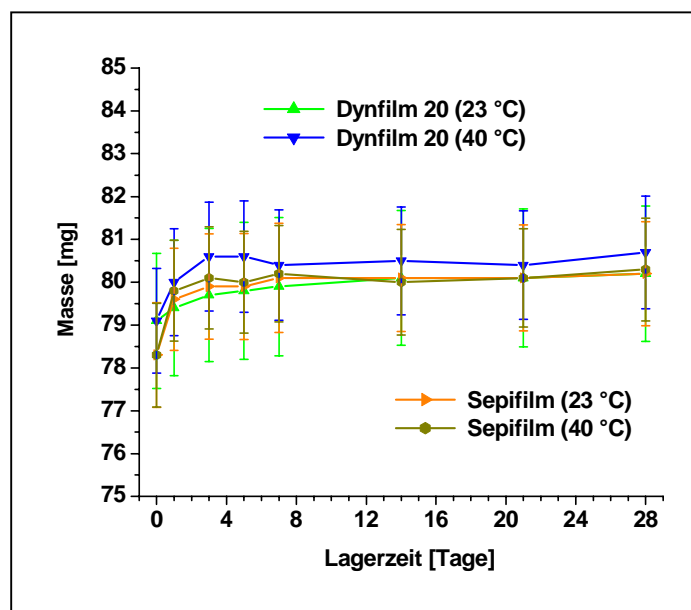


Abb. 75: Lagerstudien bei erhöhter Luftfeuchte: Massen ($n = 20$) von Filmtabletten mit Dynasan 112- bzw. Sepifilm[®]-Überzug (Massenzuwachs durch Befilmung jeweils ca. 20 %).

Bezüglich der Bruchfestigkeit zeigten Tabletten mit einem Sepifilm[®]-Überzug starke Veränderungen (Abb. 76). Eine Temperaturabhängigkeit der Werte lag im Gegensatz zu einer Dynasan-Befilmung (Dynafilm 20) nicht vor.

Setzt man die maximalen Veränderungen in Beziehung zur Ausgangssituation, so zeigt sich eine relative Absenkung der Festigkeit, unabhängig von der klimatischen Situation, von zirka 30 % (vgl. 4.9.3.2). Dieses Ausmaß ist mit den beobachteten Verhältnissen bei unbefilmten Placebo-Kernen vergleichbar. Der Anstieg der Bruchfestigkeit bei 'Sepifilm[®]' nach 14-tägiger Lagerung ist schwer zu deuten. Eine Zunahme der Kristallinität der im Überzug enthaltenen Zellulose-Derivate wäre denkbar. Die bei einem Sepifilm[®]-Überzug deutlichere Reduktion der Bruchfestigkeit ist auf den hohen Anteil (ca. 90 %) hydrophiler Polymere in der Rezeptur zurückzuführen (vgl. 3.1.6). Die Permeabilität dieses Materials für Wasser wird aus diesem Grund mit Sicherheit deutlicher ausgeprägt sein, als das für einen Dynasan-Überzug zu erwarten wäre. Damit kann sich mehr Wasser unter Quellung der Zellulosestrukturen in den Überzug einlagern. Die Beobachtungen zur Sorption von Feuchtigkeit durch Sepifilm[®]-Überzüge decken sich mit den Arbeiten von Prinderre et al. [1997]. Auch sie ermittelten bei diesem Überzugsmaterial, während der Lagerung bei 60 °C und 99 % relativer Luftfeuchte, eine starke Massenzunahme. Als Vergleich nutzten sie unter anderem Compritol[®] 888 ATO (vgl. 2.2).

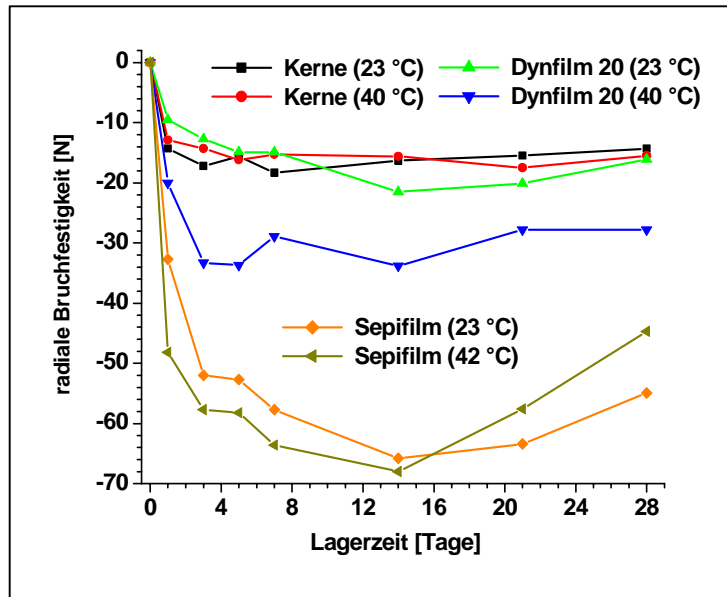


Abb. 76: Lagerstudien bei erhöhter Luftfeuchte: Veränderungen der Bruchfestigkeiten (n = 10) von Placebo-Kernen und Filtabletten 'Dynfilm 20' bzw. 'Sepifilm®'.

Gegenüber dem, als Feuchtigkeitsbarriere vorgeschlagenem Überzug mit dem kommerziellen Produkt Sepifilm® LP 010, erwies sich die Dynasan-Befilmung bei einer Lagerung unter erhöhter relativer Luftfeuchtigkeit als widerstandsfähiger. Lediglich bei erhöhter Lagertemperatur (42 °C) nähern sich die zwei Chargen 'Dynfilm 20' und 'Sepifilm®' in Bezug auf das Bruchfestigkeitsverhalten einander an. In Tabelle 22 werden die relevanten Daten zusammenfassend dargestellt.

Temperatur / relative Luftfeuchtigkeit:		23 °C / 75,4 %	42 °C / 75,0 %
relativer Massenzuwachs nach 28-tägiger Lagerung	Dynfilm 20	1,4 %	2,0 %
	Sepifilm®	2,3 %	2,5 %
relative Abnahme der radialen Bruchfestigkeit (geringster Wert)	Dynfilm 20	19 %	30 %
	Sepifilm®	30 %	31 %

Tab. 22: Lagerstudien bei erhöhter Luftfeuchte: prozentuale Veränderungen der Massen (n = 20) und Bruchfestigkeiten (n = 10) der Filtabletten 'Dynfilm 20' und 'Sepifilm®' zu unterschiedlichen Lagerzeiten.

5 Abschlussdiskussion

Natürliche und synthetische Lipide werden seit Jahrzehnten erfolgreich in der Lebensmitteltechnologie als Überzugsmaterialien eingesetzt [Kester et al. 1986; Hernandez 1994; Shellhammer et al. 1997]. In vielfältiger Variation werden sie zur Befilmung von Obst, Gemüse, Fleisch- und Wurstwaren genutzt und dienen unter anderem als Barriere für Sauerstoff, Feuchtigkeit und flüchtige Aromen. Dem gegenüber spielt das Überziehen mit Lipiden im pharmazeutischen Bereich nur eine untergeordnete Rolle (vgl. 2.2). Eingesetzt werden solche Überzüge zur Kaschierung unangenehmen Geschmacks, als Gas- und / oder Wasserdampfbarriere sowie zur Verzögerung der Wirkstofffreigabe.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein möglichst einfaches Befilmungskonzept für feste Arzneiformen auf der Grundlage wässriger Triglycerid-Nano-Dispersionen zu entwickeln. Die zentrale Aufgabe bestand in der Rezepturfindung. Verschiedene Triglyceride wurden in Bezug auf einen möglichen Einsatz als Filmbildner untersucht. Um die mechanischen Eigenschaften der Lipidüberzüge zu verbessern, wurde der Zusatz verschiedener makromolekularer Stoffe geprüft. Neben der physikochemischen Charakterisierung der hergestellten Dispersionen wurde geklärt, inwieweit sich deren Stabilität durch Lagerzeit, -temperatur sowie variierende Herstellungsbedingungen beeinflussen lässt. Im Labormaßstab wurde beispielhaft die Eignung der entwickelten Systeme als Befilmungsrezeptur für feste Arzneiformen überprüft. Die entstandenen Filmtabletten wurden charakterisiert und unter verschiedenen klimatischen Bedingungen gelagert. Dabei wurde der Einfluss erhöhter Luftfeuchtigkeit und Temperatur auf die Tabletteneigenschaften untersucht.

5.1 Auswahl eines Triglycerids

Ausgehend von den Arbeiten von Westesen et al. [1995], Bunjes et al. [1996] sowie Bunjes [1998] wurden gesättigte C12- bis C18-Triglyceride im Hinblick auf deren Einsatz als Überzugsmaterial untersucht. Die Autoren stellten fest, dass beim Abkühlen geschmolzener Triglyceride deren Kristallisation erst deutlich unterhalb des Schmelzbereiches der Bulksubstanz einsetzt. Durch eine Schmelzemulgierung der bei Raumtemperatur festen Triglyceride entstanden wässrige Dispersionen, bei denen sich das Ausmaß dieser Unterkühlung deutlich verstärkte. So kristallisiert eine

Trilaurin- (Smp. 46,9 °C) bzw. Trimyristin-Schmelze (Smp. 55,5 °C) bei 11,1 bzw. 28,3 °C. Im dispergierten Zustand tritt dagegen die Kristallisation erst bei -8,4 bzw. 8,5 °C ein [Bunjes 1998]. Dieser Vorteil wird für eine Befilmung bei Raumtemperatur ausgenutzt. Das im dispergierten Zustand flüssige Triglycerid spreitet auf der zu befilmenden Oberfläche und kristallisiert während der Trocknung aus.

Im Hinblick auf Lagerung und Handhabung einer möglichen Befilmungsrezeptur wurde Trilaurin ausgewählt, um auch bei niedrigen Temperaturen die Stabilität der unterkühlten Triglycerid-Schmelze gewährleisten zu können. Trimyristin wäre in diesem Zusammenhang eine mögliche Alternative, sofern man sicherstellt, dass die entsprechenden Dispersionen bei mindestens 15 °C gelagert werden.

5.2 Charakterisierung von Dispersionen

Neben Röntgenstreuexperimenten zur Aufklärung kristalliner Strukturen wurden für die Charakterisierung der Dispersionen die mittlere Partikelgröße der dispersen Phase, deren Größenverteilung sowie das thermische Verhalten der lipophilen Rezepturbestandteile herangezogen.

Die thermischen Untersuchungen erfolgten überwiegend mit Hilfe der Dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC). Die polymorphen Umwandlungen bei Triglyceriden sind monotrop und verlaufen bei einer Temperaturerhöhung in der Abfolge zunehmender thermodynamischer Stabilität von α - über β' - zur stabilen β -Modifikation [Hernqvist 1988]. Aus der Schmelze kristallisiert jedoch zuerst die α -Modifikation aus, da das hexagonale Kristallgitter im Vergleich zum triklinen Gitter der β -Modifikation relativ ungeordnet ist und damit die Wahrscheinlichkeit der Keimbildung zunimmt [Precht et al. 1977].

Da sich eine Variation der Temperaturscanrate auf die zeitabhängigen Prozesse 'Kristallisation' und 'Schmelzen' auswirken kann, wurde die Ausbildung von Schmelz- bzw. Kristallisationssignalen für Trilaurin-Bulkmaterial bei verschiedenen Heiz- bzw. Kühlraten (1, 5, 10 K min⁻¹) bewertet. Mit höheren Heizraten verschoben sich die Lagen der Peakmaxima zu höheren Temperaturen und beim Abkühlen entsprechend zu geringeren Werten. Die Breite der Signale verringerte sich deutlich. Jedoch war es durch eine Modifikation der Scanrate nicht möglich, bei kontinuierlichem Aufheizen die Kristallisation und das Schmelzen der β' -Modifikation sowie die sich

anschließende Kristallisation der stabilen β -Form exakt zu trennen. Es zeigte sich, dass geringe kristalline Anteile in den Proben nur bei höheren Scanraten detektiert werden können. Durch ein langsames Aufheizen verbreitert sich das thermische Signal in extremer Weise und ist somit nicht mehr detektierbar. Für eine eindeutige Zuordnung der thermischen Ereignisse bezüglich α - und stabiler β -Modifikation ist eine Scanrate von 10 K min^{-1} sehr gut geeignet. Dehnt man die Untersuchungen aus und heizt die Probe nach dem Abkühlen ein weiteres Mal auf, so kommt es zu einer deutlichen Verschiebung der Schmelzereignisse zu geringeren Temperaturwerten. Grund dafür ist das vermehrte Auftreten von Gitterdefekten in frisch kristallisiertem Material. Vergleicht man die endothermen Signale der Heizphasen miteinander, so lässt sich der Anteil kristallinen Materials in der Probe abschätzen. Durch das Abkühlen der Probe wird sichergestellt, dass das enthaltene Triglycerid vollständig auskristallisiert und beim anschließenden Aufheizen durch das Schmelzsignal der β -Form in vollem Umfang erfasst wird.

Die Partikelgrößenverteilung der Lipiddispersionen wurde mit Hilfe der Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) sowie der Laserdiffraktometrie (LD) in Kombination mit der PIDS-Technologie bestimmt. Somit war es möglich, Partikelgrößen in einem Bereich von 2 nm bis $3500 \mu\text{m}$ zu erfassen. Die beiden Methoden überschneiden sich in einem Messbereich von 40 nm bis $2 \mu\text{m}$ und zeigen für disperse Systeme mit einer Partikelgrößenverteilung innerhalb dieser Grenzen vergleichbare Werte. Die Abweichungen zwischen PCS- und LD-Daten betrugen in etwa 10 bis 20 nm.

Beim verwendeten Laserdiffraktometer (LS 230, Coulter Corp., USA-Miami, Florida) war es möglich, die verdünnte Probe in der Messzelle während der Untersuchung zu rühren. Bei Rezepturen mit Polyvinylalkohol wurden durch das Rühren Luftblasen in der Messzelle erzeugt und damit das Ergebnis der Analyse verfälscht. Dies äußerte sich in einer starken Änderung der Partikelgrößenverteilung bei mehrfach wiederholten Messungen. Aus diesem Grund wurde die zu vermessende Probe vorverdünnt in die Messzelle überführt und dort unter vorsichtigem Rühren die erforderliche Messkonzentration eingestellt. Vor dem Start der Messung wurde das Rührwerk abgeschaltet. Die dispergierten Triglycerid-Tröpfchen (bis $1 \mu\text{m}$) rahmten während der Messzeit (i.d.R. 8 Messzyklen à 2 Minuten) nicht auf, so dass sich die Partikelgrößenverteilung nicht änderte (vgl. Tab. 23).

Partikel- durchmesser (nm)	geschätzte Aufräumungsgeschwindigkeit (mm pro Jahr; 25 °C)	
	Wasser	10 %ige Mowiol-Lösung
100	0,11	0,02
250	0,67	0,09
500	2,68	0,37
750	6,02	0,83
1000	10,71	1,47

Tab. 23: Trilaurin-Tröpfchen dispergiert in Wasser bzw. in einer 10 %igen Mowiol 3-83-Lösung: Aufräumungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Partikelgröße (Dichte einer unterkühlten Trilaurin-Schmelze bei 25 °C: 0,93767 kg m⁻³, Bestimmung via Extrapolation von Daten für eine Trilaurin-Schmelze zwischen 50 und 75 °C; Dichte Mowiol-Lösung bei 25 °C: 1,023 kg m⁻³, Viskosität bei 25 °C: ca. 10 mPa s).

Streng genommen besitzt das Stokessche Gesetz nur für stark verdünnte Rezepturen unter Einhaltung bestimmter Bedingungen Gültigkeit und ist damit auf Systeme mit 20 % disperser Phase nicht mehr exakt anwendbar. Jedoch verdeutlichen die Daten in Tabelle 23 den tendenziellen Einfluss der Partikelgröße. Im Hinblick auf die Probenziehung kann folglich davon ausgegangen werden, dass sich die Homogenität von Dispersionen mit einer mittleren Partikelgröße unter 500 nm während einer Lagerzeit von einem Jahr praktisch nicht verändert.

5.3 Hochdruckhomogenisation

Für die Schmelzemulgierung von Trilaurin können zwei verschiedene Techniken der Hochdruckhomogenisation eingesetzt werden. So wurden Trilaurin-Dispersionen sowohl mit Hilfe einer Spaltdüse (Kolben-Spalt-Homogenisator MicronLab 70, APV-Gaulin, D-Berlin), als auch mittels Interaktionskammern (Microfluidizer[®] M110 EH, Microfluidics[®] Inc., USA-Newton) erfolgreich hergestellt. In jedem Fall ist auf eine ausreichende Temperierung aller produktberührenden Geräteteile zu achten. Ist eine direkte Beheizung möglich, so sind 60 °C ausreichend. Anderenfalls sollten die entsprechenden Teile vor deren Einsatz auf 80 °C vorgewärmt bzw. mit siedendem Wasser mehrfach vorgespült werden.

Neben der Homogenisiermethode gehören zu den in der Emulsionstechnologie bekannten Einflussgrößen Homogenisierdruck und Homogenisierdauer, Temperatur,

rheologische Eigenschaften der Phasen, Volumenanteil der inneren Phase sowie Art und Konzentration der grenzflächenaktiven Stoffe [Walstra 1983].

Bei der Verwendung von Homogenisatoren unterschiedlichen Arbeitsprinzips ist daher für die Herstellung von Dispersionen gleicher Zusammensetzung die gerätespezifische Effektivität der Zerkleinerung zu beachten. Um Emulsionen mit vergleichbaren Partikelgrößenverteilungen zu produzieren, müssen Druck und Homogenisierzeit entsprechend verändert werden.

5.4 Rezepturoptimierung

Ausgehend von einer mit Phospholipid stabilisierten 10 %igen Trilaurin-Dispersion [Bunjes 1998], wurde zunächst untersucht, inwieweit eine Variation der Triglycerid-Konzentration die Stabilität der Rezepturen beeinflusst. Dabei stellte man fest, dass die Trilaurin-Konzentration bis auf 25 % erhöht werden konnte, ohne dass die Dispersionen während einer 14-monatigen Lagerung bei 23 °C Instabilitäten zeigten. Das Massenverhältnis von Triglycerid zu Soja-Phospholipid wurde in jedem Fall konstant gehalten (25 : 6). Wegen der geringeren Viskosität wurde für die weitere Entwicklung eine 20 %ige Trilaurin-Dispersion zugrunde gelegt.

Für eine Verbesserung der mechanischen Eigenschaften von Trilaurin-Filmen wurde der Zusatz verschiedener Polymere geprüft. Während Acetoglyceride als Bulkmaterial (Myvacet® Typen 5-07, 7-07) hochelastisch und dehnbar sind, hatte eine Zumischung dieser Substanzen zur lipophilen Phase der zu homogenisierenden Mischung keinen wesentlichen Einfluss auf die Elastizität der daraus entstandenen Filme. Jedoch zeigte sich, dass die Stabilität der unterkühlten Trilaurin-Schmelze durch den Zusatz eines strukturell ähnlichen Acetoglycerids (Anteil an lipophiler Phase: Myvacet® 5-07 bis 16,7 %; Myvacet® 9-08 bis 50,0 %) nicht so stark beeinflusst wurde, dass diese bei Raumtemperatur auskristallisiert.

Eine deutliche Verbesserung der Filmeigenschaften wurde durch die Zugabe von Polyvinylalkohol (Mowiol 3-83) zur wässrigen Phase der Dispersion erreicht. So erhöhte sich neben der mechanischen Widerstandsfähigkeit der Filme auch deren Elastizität. Einer stabilen, 20 %igen Trilaurin-Dispersion kann man unter ständigem

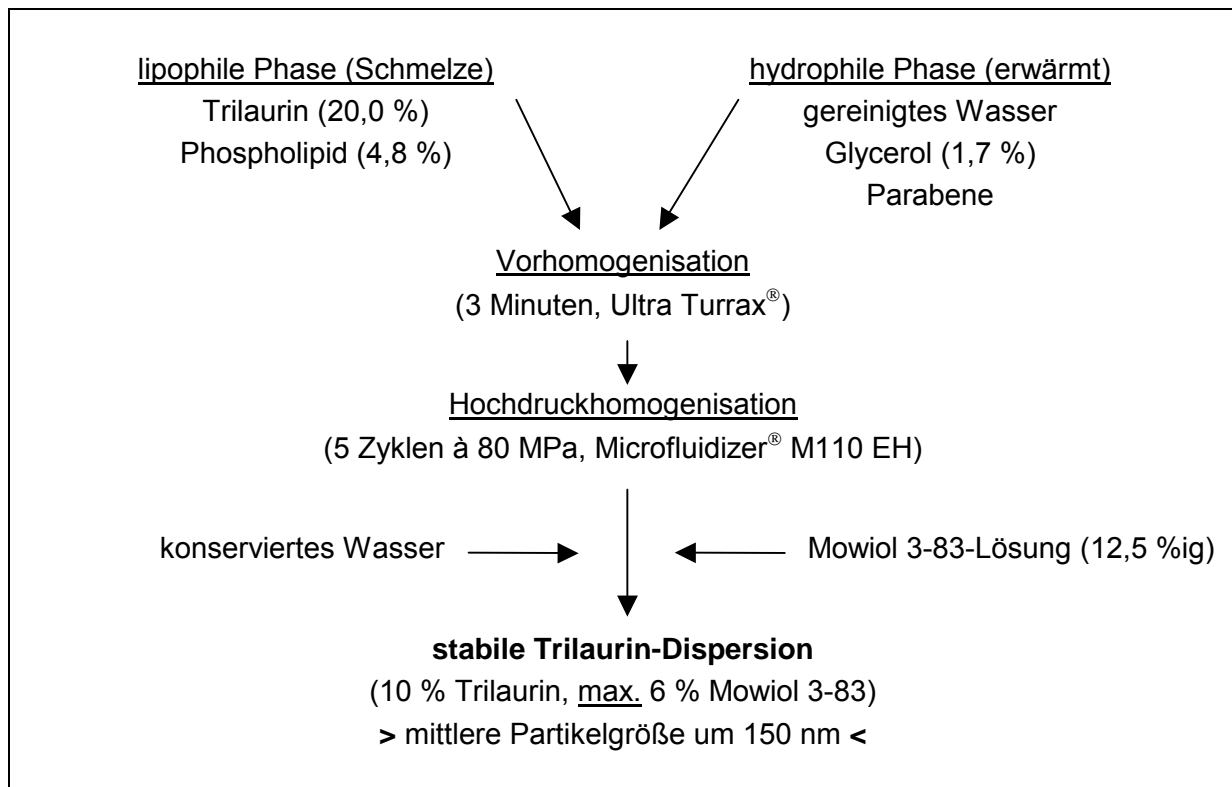


Abb. 77: Schmelzemulgierung von Trilaurin: Stabilisierung mit Soja-Phospholipid; nachträglicher Zusatz von Polyvinylalkohol (Mowiol 3-83) zur fertigen Dispersion.

Rühren so viel Mowiol-Lösung (12,5 %ig) zusetzen, dass die resultierende Rezeptur 10 % Triglycerid sowie maximal 6 % Mowiol 3-83 enthält, ohne dass dadurch deren Stabilität beeinflusst wird (siehe Abb. 77).

Auf diese Weise hergestellte Rezepturen waren bei Raumtemperatur mindestens 3 Monate lagerstabil. Im Vergleich zu Trilaurin-Dispersionen ohne PVA-Zusatz wurden keinerlei Veränderungen bezüglich der mittleren Partikelgröße bzw. der Partikelgrößenverteilung festgestellt. In keiner der Rezepturen wurde während der Lagerzeit kristallines Material detektiert.

Der Zusatz von Polyvinylalkohol zur wässrigen Phase vor der Homogenisation ist nicht möglich. Versuche mit Mowiol 3-83-Konzentrationen von bis zu 5 % führten zur Kristallisation von Trilaurin während bzw. kurz nach der Schmelzhomogenisation. Auch eine Reduktion des Phospholipid-Anteils von 4,8 auf 3,0 % führte zu keiner Veränderung der starken Kristallisationsneigung. In Anlehnung an die Arbeiten von Jönsson et al. [1998] lässt sich diese Instabilität auf eine Wechselwirkung zwischen Phospholipid- und PVA-Molekülen zurückführen. Die Phospholipid-Moleküle

adsorbieren an die Polymersegmente und stehen somit für die Stabilisierung der sich stark vergrößernden Trilaurin-Wasser-Grenzfläche nicht mehr zur Verfügung.

Da Polyvinylalkohol seit längerem auch als Stabilisator disperser Systeme eingesetzt wird [Lankveld et al. 1972c; Taylor 1996], wurden zunächst die Wechselwirkungen von Polyvinylalkohol mit der Grenzfläche Trilaurin-Wasser in Abhängigkeit von der Polymerkonzentration untersucht. Die Tropfenprofilanalyse (ADSA) zeigte bei steigenden Konzentrationen eine maximale Reduktion der Grenzflächenspannung Trilaurin-Wasser von 23 (60 °C) bzw. 21 (70 °C) auf 8 mN m^{-1} ($1 \cdot 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$ bzw. 0,14 %ige Lösung). Unter diesen Bedingungen bildet sich eine maximale Anzahl an Kontaktstellen zwischen den Segmenten der Polymerelemente und der Grenzfläche aus.

Daher lag es nahe zu untersuchen, ob 20 % Trilaurin mit unterschiedlich konzentrierten PVA-Lösungen (Mowiol 3-83) direkt zu emulgieren ist. Dabei zeigte sich, dass ab 10 % Mowiol lagerstabile Rezepturen entstehen. Die mittleren Partikelgrößen lagen dabei zwischen 240 bzw. 234 nm (10 bzw. 15 % Mowiol) und 350 nm (20 % Mowiol). Je weniger PVA in den Rezepturen verarbeitet wurde, desto instabiler waren die Systeme. So wurden bei Mowiol-Konzentrationen bis 6 % schon nach 5 Tagen bis zu 50 % kristalline Anteile detektiert.

Beim einem Vergleich der notwendigen Mowiol-Menge für die Stabilisierung von 20 % Trilaurin mit den Ergebnissen der Tropfenprofilanalyse sind deutliche Konzentrationsunterschiede festzustellen. Während für die Stabilisierung des Trilaurins mindestens eine 12,5 %ige Mowiol-Lösung ($9,1 \cdot 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$) notwendig wurde, reichte für eine maximale Absenkung der Grenzflächenspannung bereits eine Konzentration von $1 \cdot 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$ aus. Das entspricht einer 0,14 %igen Polymerlösung. Dieser Unterschied erklärt sich aus den Anforderungen für eine effektive Stabilisierung der Grenzflächen. Für diese muss das Polymer die Grenzfläche nicht nur vollständig, sondern auch in einer ausreichend dicken Schicht belegen. Erst eine so aufgebaute sterische Barriere wirkt der gegenseitigen Anziehung der Partikel durch van-der-Waals-Kräfte entgegen. Nähern sich zwei Partikel einander an, so durchdringen sich die noch frei beweglichen Teile der Polymerketten. Damit erhöht sich örtlich die Dichte der Polymersegmente und bewirkt, dass Wasser in den

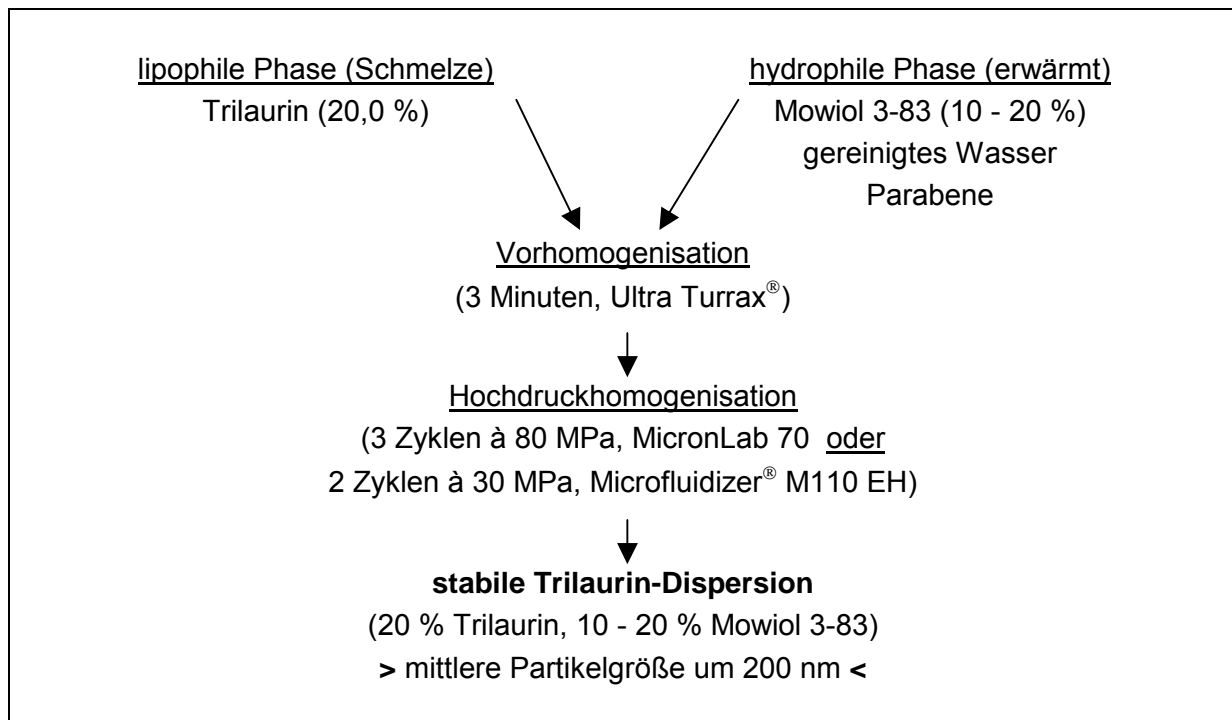


Abb. 78: Schmelzemulgierung von Trilaurin: direkte Stabilisierung mit Polyvinylalkohol (Mowiol 3-83).

Bereich zwischen den Partikeln diffundiert (osmotischer Effekt). Infolgedessen werden die Partikel auseinandergedrückt. Weiterhin führt eine dichter werdende Packung der Polymere zu einer Verringerung der möglichen Anordnungen der Polymerketten. Damit verringert sich die Entropie und es kommt es zu einer Erhöhung der freien Energie. Diese Potentialerhöhung wird auch als entropische Abstoßung bezeichnet [Everett 1992].

Durch Transmissions-Elektronenmikroskopische Aufnahmen wurde die sterische Stabilisierung visualisiert. An der Grenzfläche angelagerte Polymeraggregate werden als längliche Strukturen sichtbar.

Aus umfangreichen Untersuchungen zur Modulation der Homogenisierungsbedingungen ergab sich, dass eine Dispergierung in drei Zyklen (MicronLab 70) bei einem Druck von 80 MPa eine ausreichende Zerkleinerung der dispersen Trilaurin-Phase bei einem möglichst niedrigen Lufteintrag in die Rezeptur bewirkte. Die Herstellung der Dispersionen ist unter diesen Bedingungen reproduzierbar. Abbildung 78 zeigt die optimierte Herstellungsweise von Trilaurin-Dispersionen durch direkte Stabilisierung mit Polyvinylalkohol (Mowiol 3-83).

5.5 Stabilität der Dispersionen

Bedingt durch den Einsatz von Polyvinylalkohol als Stabilisator ist während der Hochdruckhomogenisation ein starker Lufteintrag in die Rezeptur zu beobachten. Durch eine Optimierung des Herstellungsprozesses lässt sich die daraus resultierende Schaumbildung nicht vollständig vermeiden. Der Schaum sammelt sich auf der Oberfläche der fertigen Rezeptur an. Trocknet dieser aufgrund seiner großen Oberfläche ein, so kristallisiert das darin enthaltene Trilaurin aus. Durch die effektive Polymerstabilisierung der dispergierten Trilaurin-Tröpfchen können diese geringen Mengen an kristallinem Material nicht als Kristallisationskeime fungieren und beeinflussen damit die Stabilität der Dispersion in keiner Weise. Durch eine Ultraschallbehandlung der fertigen Rezepturen (Ultraschallbad, 5 Min.) konnte keine ausreichende Reduktion des Schaums erreicht werden. Erst durch vorsichtiges Bewegen der Dispersion im geschlossenen Endgefäß wurde eine schaumfreie Rezepturoberfläche erzielt.

Um die Stabilität der Dispersionen in Abhängigkeit von der Lagerzeit und -temperatur beurteilen zu können, wurde nach definierten Zeitabständen die mittlere Tröpfchengröße bzw. die Größenverteilung bestimmt und auf die Anwesenheit kristallinen Trilaurins geprüft. Sowohl Phospholipid-stabilisierte Dispersionen (10 % Trilaurin), denen bis zu 6 % Polyvinylalkohol nachträglich zugesetzt wurde, als auch direkt mit PVA stabilisierte Systeme (20 % Trilaurin, 10 - 20 % Mowiol 3-83) können mindestens 9 bzw. 24 Monate bei Raumtemperatur (23 °C) gelagert werden, ohne dass sich deren Qualität wesentlich ändert. Der kristalline Trilaurin-Anteil in den Rezepturen betrug in jedem Fall weniger als 2,0 %.

Darüber hinaus können die Rezepturen kurzzeitigen Temperaturschwankungen ausgesetzt werden, ohne deren Qualität negativ zu beeinflussen. Die Dispersionen wurden einen Monat bei 10, 23 und 40 °C sowie bei wechselnden Temperaturen zwischen 15 und 30 °C gelagert. Dabei konnten weder eine wesentliche Änderung der Partikelgrößenverteilung der dispergierten Phase noch ein Auskristallisieren von Trilaurin festgestellt werden. Temperaturen unter dem Gefrierpunkt sollten in jedem Fall vermieden werden, da die Kristallisation des dispergierten Trilaurins bei ca. -5 °C einsetzt.

5.6 Filmbildung

Die Filmbildung von Triglycerid-Dispersionen unterscheidet sich deutlich von den Mechanismen anderer Befilmungskonzepte. Trocknet z.B. eine Polymerlösung ein, so entsteht ein Netzwerk sich durchdringender Moleküle, aus dem letztlich ein fester Film entsteht [Hamley 2000]. Bei wässrigen Latexsystemen, in denen der Filmbildner dispergiert vorliegt, nähern sich die Latexpartikel beim Verdunsten von Wasser einander an und werden dabei stark deformiert. Schließlich koaleszieren die Tröpfchen und sich durchdringende Filmbildnermoleküle bilden einen einheitlichen Überzug aus [Bindschaedler et al. 1983]. Bei beiden Vorgängen muss auf die Mindestfilmbildungstemperatur des jeweiligen Filmbildners geachtet werden. Erst ab einer bestimmten Temperatur besitzen die Makromoleküle eine ausreichende Beweglichkeit, um sich gegenseitig durchdringen zu können [Hogan 1995].

Dagegen beruht die Filmbildung bei Trilaurin-Dispersionen hauptsächlich auf der Kristallisation des Triglycerids. Bei diesem Prozess spielt die Aktivierungsenergie für die Eigendiffusion der Trilaurin-Moleküle in der Schmelze eine entscheidende Rolle. Aufgrund dessen wird das Kristallwachstum durch eine stärkere Unterkühlung der Schmelze und damit durch möglichst niedrige Temperaturen begünstigt [Boistelle 1988].

Nach dem Aufsprühen der wässrigen Dispersion auf die zu befilmende Oberfläche ist folgender Mechanismus einer Filmbildung denkbar (Abb. 79):

In der auf die feste Oberfläche aufgetragenen noch flüssigen Schicht bewegen sich die sterisch stabilisierten Trilaurin-Tröpfchen relativ frei in der kontinuierlichen Phase. Da nicht der gesamte Polymeranteil zur Stabilisierung der Grenzfläche Trilaurin-Wasser benötigt wurde, befinden sich in der wässrigen Phase zudem noch einzelne PVA-Moleküle oder Polymeraggregate (Abb. 79-1). Durch die Verdunstung von Wasser verringert sich das Volumen der kontinuierlichen Phase. Die dispergierten Tröpfchen nähern sich einander an. Dabei durchdringen sich teilweise frei bewegliche Bereiche der Polymerketten adsorbierter PVA-Moleküle (Abb. 79-2). Bei der weiteren Trocknung des immer viskoser werdenden Films, kommt es durch stärker werdende Kapillarkräfte zu einer Verformung der Emulsionströpfchen (Abb. 79-3).

Je nachdem wie sich die Verformung auf die unterkühlte Trilaurin-Schmelze bzw. auf die sterische Barriere auswirkt, können an dieser Stelle zwei Möglichkeiten für das Fortschreiten der Filmbildung diskutiert werden.

Geht man von einer hohen Widerstandsfähigkeit der Polymerschicht aus, so werden sich bei der weiteren Verdunstung von Wasser zunächst kristalline PVA-Bereiche ausbilden. Die sich verfestigende Barriere induziert die Kristallisation der Triglycerid-Schmelze. Schnell wachsende Trilaurin-Kristalle durchdringen letztendlich die Polymerschichten. Kann andererseits die PVA-Barriere der Verformung keinen Widerstand entgegensetzen, bricht diese bei zu starker Beanspruchung auf. Als Folge der fehlenden Grenzflächenstabilisierung kommt es zur Koaleszens von Trilaurin-Tröpfchen und das Triglycerid kristallisiert schließlich aus (Abb. 79-4).

Es entsteht ein Überzug aus Trilaurin-Kristallen, welche in eine Art Netzwerk teilkristallinen Polyvinylalkohols eingebettet sind. Die Ausrichtung der anisotropen, plättchenförmigen Trilaurin-Partikel mit ihrer geschichteten Struktur (vgl. Trimyristin-Plättchen in Abb. 80) an der Feststoffoberfläche ist spekulativ. Denkbar wäre, dass sich die flächigen Kristallite in mehreren Schichten nahezu parallel zur Oberfläche anordnen. Aufgrund einer geringen Stabilisierung der Kristallflächen durch die PVA-Moleküle, kann es über eine Kontaktbildung zur Zusammenlagerung von Kristallen kommen.

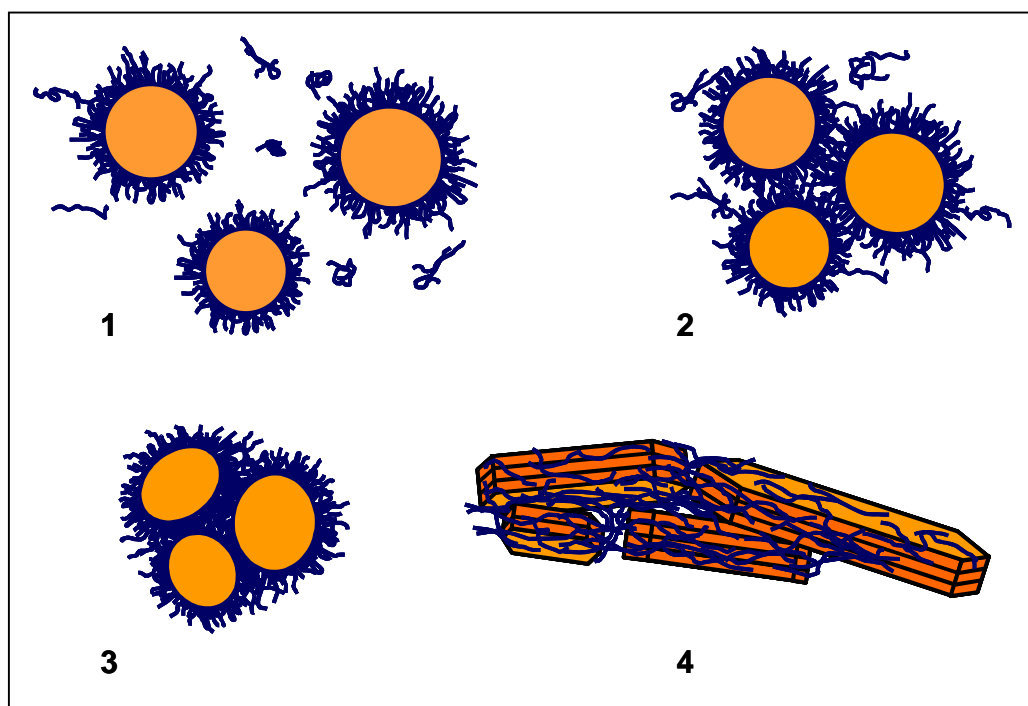


Abb. 79: Modellvorstellung zur Filmbildung von Polyvinylalkohol-stabilisierten Trilaurin-Dispersionen.

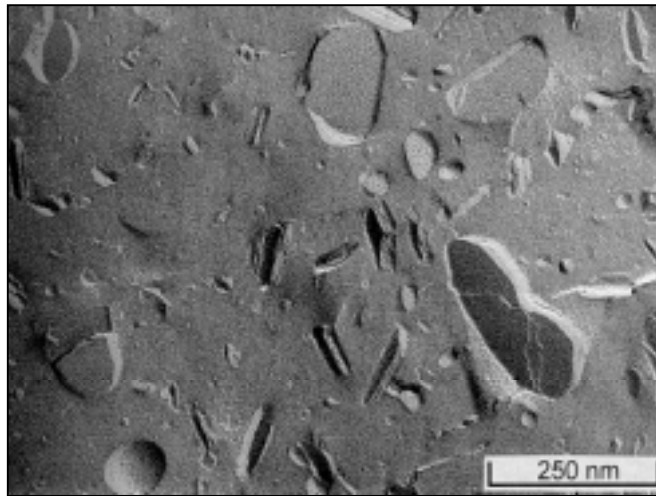


Abb. 80: Phospholipid-stabilisierte Dispersion (auskristallisiert): 10 % Trimyristin stabilisiert mit 2,4 % Lipoid S100 und 0,6 % Glycocholat (Gefrierbruch - TEM Aufnahme, Westesen et. al. 2001).

Thermoanalytische Untersuchungen (DSC) zeigten, dass sich im entstandenen Film die Umwandlung der Trilaurin-Kristallstruktur in die stabile β -Modifikation verzögert. Während im Bulkmaterial die Modifikationsumwandlung $\beta' \rightarrow \beta$ nach 24 Stunden nahezu abgeschlossen ist [Precht 1977], wurde bei eingetrockneten Rezepturfilmen noch nach einem Jahr ein geringer Anteil der metastabilen β' -Modifikation detektiert. Dabei wird mit steigendem Polyvinylalkohol-Anteil die Umlagerung des Kristallgitters zunehmend gehemmt. Inwieweit sich die geringere Dichte der β' -Modifikation auf die Eigenschaften der Überzüge auswirkt, kann ohne ausführliche Untersuchungen an freien Filmen nicht abgeleitet werden.

Die apparative Umsetzung des Befilmungskonzepts muss auf eine möglichst schnelle Kristallisation des Triglycerids ausgerichtet werden. In der Hauptsache wird dies durch eine effektive Trocknung sichergestellt. Infolgedessen sind die Produktionsparameter Zulufttemperatur, Luftdurchsatz und Sprührate für eine Prozessoptimierung von äußerster Wichtigkeit. In besonderer Weise eignet sich aus diesem Grund ein Wirbelschicht-Verfahren. Neben einem starken Luftdurchsatz wird die mechanische Beanspruchung der sich ausbildenden Überzüge gering gehalten. Damit kann die Kristallisation des Trilaurins ohne größere Störungen erfolgen.

Für die Befilmung von Tabletten im Labormaßstab wurde ein Glatt[®]-Coater GPCG1 genutzt. Bei einem Luftdurchsatz von mindestens 10 m s^{-1} und einer Sprühdüse von maximal 9 g min^{-1} (Zweistoffdüse, Sprühdruk 200 kPa) wurden 1,5 kg Tabletten ($\varnothing 5 \text{ mm}$; Masse 65,0 mg; Oberfläche ca. 103 mm^2) überzogen. Die Zulufttemperatur lag bei $40 \text{ }^\circ\text{C}$. Unter diesen Bedingungen verlief der Prozess ohne Komplikationen. Das Gutbett wurde ausreichend fluidisiert, ohne statische Zonen zu bilden. Weder Abrieb noch Kleben teilweise befilmter Kerne wurden beobachtet.

Durch die Verarbeitung verschiedener Dispersionsmengen wurden Filmtabletten mit zwei Überzugsstärken realisiert. Der Massenzuwachs der Kerne, welcher dem Feststoffanteil der aufgesprühten Dispersion entspricht, betrug 20 bzw. 25 %. Dadurch ergibt sich eine auf der Tablettenoberfläche aufgebrachte Trilaurin-Menge von 8,5 bzw. $10,7 \text{ mg cm}^{-2}$. Die vollständig geschlossenen Überzüge wiesen ein homogenes Aussehen und eine ausreichende Festigkeit auf. Während der Lagerung bei Raumtemperatur wurde ein leichtes Nachhärten der Überzüge beobachtet. Grund dafür ist die verzögerte Umwandlung der metastabilen β' -Kristallmodifikation von Trilaurin in die dichtere und thermodynamisch stabile β -Form. Die Filmtabletten sollten nicht bei Temperaturen über $40 \text{ }^\circ\text{C}$ gelagert werden, um ein Schmelzen des Triglycerids zu vermeiden.

Die Eigenschaften der Filme hängen vom Verhältnis hydrophiler und hydrophober Bestandteile ab. Während die Lipidkomponente eine Barriere für Feuchtigkeit und Gase bildet [Hernandez 1994], verleiht Polyvinylalkohol dem Überzug elastische Eigenschaften und eine hohe Festigkeit. So erhöhte sich die radiale Bruchfestigkeit der Tabletten von ca. 60 N auf Werte zwischen 100 und 110 N. Ursache dafür ist die Ausbildung eines in kristallinen Bereichen verknüpften Netzwerks der Makromoleküle (vgl. Abb. 79-4). Reine PVA-Filme sind für Wasser permeabel. Jedoch stellten Byron et al. [1987] fest, dass die Durchlässigkeit des Polymers mit zunehmendem Kristallinitätsgrad abnimmt.

Während der Lagerung der Filmtabletten bei erhöhter Luftfeuchtigkeit kommt es zur oberflächlichen Hydratation von Polyvinylalkohol. Steigende Temperaturen begünstigen diesen Vorgang [Kamper et al. 1984b]. Bei einer ausreichenden

Filmstärke wird dieses Verhalten jedoch die Funktion des Überzuges als Feuchtigkeitsbarriere in keiner Weise beeinflussen.

In Lagerstudien bei erhöhter relativer Luftfeuchtigkeit (75 % bei 23 bzw. 42 °C) zeigt sich die teilweise Hydratation des Polymers durch eine leichte Abnahme der radialen Bruchfestigkeit der Filmtabletten. Dem gegenüber veränderten sich die Massen der Tabletten während der Lagerzeit von einem Monat jedoch nicht. Eine verstärkte Wassereinlagerung in den Film kann somit ausgeschlossen werden.

Vergleicht man den entwickelten Trilaurin-Überzug mit dem als Feuchtigkeitsbarriere angebotenen kommerziellen Produkt Sepifilm® LP 010 (Seppic S.A., F-Paris), so erweist sich die Triglycerid-Befilmung während der Lagerung bei erhöhter relativer Luftfeuchtigkeit als widerstandsfähiger. Lediglich bei einer Lagertemperatur von 42 °C nähert sich das Bruchfestigkeitsverhalten der mit Trilaurin befilmten Tabletten dem der Kerne mit einem Sepifilm®-Überzug (jeweils 20 % Massenzuwachs durch Befilmung) an.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine neues Befilmungskonzept für feste Arzneiformen auf der Basis wässriger Trilaurin-Dispersionen entwickelt. Das dispergierte Triglycerid liegt in einer mittels Hochdruckhomogenisation hergestellten Befilmungsrezeptur als unterkühlte Schmelze vor.

Ausgehend von Phospholipid-stabilisierten Trilaurin-Dispersionen wurde zunächst untersucht, inwieweit eine Variation der Triglycerid-Konzentration die Stabilität der Rezepturen beeinflusst. Zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften der Lipidfilme wurde der Einsatz verschiedener Polymere geprüft. Neben der Stabilität der modifizierten Dispersionen bezüglich Lagerzeit und -temperatur, wurde der Einfluss variierender Homogenisationsbedingungen untersucht. Ferner wurde das Filmbildungsverhalten der Rezepturen sowie die entstandenen Filme analysiert. Eine optimierte Trilaurin-Dispersion wurde beispielhaft zur Befilmung von Kernen in der Wirbelschicht eingesetzt. In Lagerstudien wurde überprüft, inwieweit sich eine erhöhte Luftfeuchtigkeit auf die Eigenschaften der Filmtabletten auswirkt. Die Untersuchungen führten im Einzelnen zu folgenden Ergebnissen:

- ▶ Trilaurin ist bis zu einer Konzentration von 25 % mittels Schmelzhomogenisation und unter Verwendung von Phospholipid als Stabilisator in Wasser dispergierbar. Das Massenverhältnis von Triglycerid zu Soja-Phospholipid beträgt gleich bleibend 25 : 6. Die Dispersionen sind bei Raumtemperatur mindestens 14 Monate lagerstabil. Der Anteil kristallinen Trilaurins in den Rezepturen beträgt nach dieser Lagerzeit weniger als 0,5 %.
- ▶ Ein Zusatz von Acetoglyceriden (Myvacet®) zur lipophilen Phase der Trilaurin-Dispersionen konnte die Elastizität getrockneter Rezepturfilme nicht verbessern. In der Lipidmischung gehen die hochelastischen Eigenschaften der Myvacet®-Bulkmaterialien verloren. Jedoch ist es bei der Herstellung der Dispersionen möglich, bis zu 16,7 % Myvacet® 5-07 bzw. 50,0 % Myvacet® 9-08 zuzusetzen, ohne die Unterkühlung der Trilaurin-Schmelze so stark zu beeinflussen, dass diese bei Raumtemperatur auskristallisiert.
- ▶ Einer Phospholipid-stabilisierten Trilaurin-Dispersion (10 % Triglycerid) kann Polyvinylalkohol (Mowiol 3-83) in einer Konzentration von bis zu 6 % zugesetzt werden, ohne dass dies die Stabilität der dispergierten unterkühlten Schmelze

bezüglich mittlerer Partikelgröße (um 150 nm) und Kristallisationstendenz nachteilig beeinflusst. Die Dispersionen sind wenigstens 9 Monate lagerstabil (23 °C) und weisen einen kristallinen Trilaurin-Anteil von weniger als 1,0 % auf.

► Mit Hilfe von Untersuchungen an der Grenzfläche Trilaurin-Wasser bei 60 bzw. 70 °C wurden Adsorptionsisothermen für Mowiol 3-83 erstellt. Ab einem Mowiol-Zusatz von $1 \cdot 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$ zur wässrigen Phase ist die Grenzfläche maximal mit Polymersegmenten belegt. Bereits bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$ wurde die höchste Dilatations-Elastizität der an der Grenzfläche adsorbierten Schicht von Polymermolekülen detektiert. In diesem Zustand besitzt die Grenzfläche die größte Widerstandsfähigkeit gegenüber mechanischer Beanspruchung.

► Dispergiertes Trilaurin kann auch ausschließlich mit Polyvinylalkohol stabilisiert werden. Bei einem Trilaurin-Anteil von 20 % sind dazu mindestens 10 % Mowiol 3-83 notwendig. Mit zunehmendem Polymeranteil erhöht sich die Viskosität der Dispersionen. Aus diesem Grund können maximal 20 % Mowiol eingesetzt werden. Mit Hilfe der Transmissions-Elektronenmikroskopie kann die sterische Stabilisierung der unterkühlten Trilaurin-Schmelze visualisiert werden.

► Durch einen Polyvinylalkohol-Zusatz wird der Lufteintrag in die Rezeptur während der Homogenisation (Kolben-Spalt-Gerät) begünstigt. Neben einer erhöhten Viskosität kommt es zur Ansammlung von Schaum auf der Rezepturoberfläche. Trocknet dieser ein, kristallisiert darin enthaltenes Trilaurin aus. Die Stabilität der unterkühlten Triglycerid-Schmelze wird dadurch jedoch nicht beeinflusst. Für eine effektive Dispergierung bei geringer Schaumbildung wird eine Homogenisation in drei Zyklen bei einem Druck von 80 MPa vorgeschlagen. Die Herstellung der Rezepturen ist unter diesen Bedingungen reproduzierbar.

► Direkt mit PVA stabilisierte Trilaurin-Dispersionen sind bis zu 24 Monate bei Raumtemperatur (23 °C) lagerstabil. Zudem ist es möglich, die Rezepturen bis zu einem Monat Temperaturen von 10 bis 40 °C auszusetzen, ohne dass sich die Systeme in ihren Eigenschaften wesentlich verändern. Das Vorhandensein von 1 bis 2 % kristallinen Trilaurins in den Dispersionen ist in diesem Zusammenhang tolerierbar.

► Die Herstellung der Dispersionen ist mittels verschiedener Homogenisatortypen (Kolben-Spalt- bzw. Interaktionskammer-System) prinzipiell möglich, sofern man die unterschiedliche Effektivität der Zerkleinerung berücksichtigt.

- ▶ Durch den Einsatz von Polyvinylalkohol in den Dispersionen ist eine deutliche Verbesserung der mechanischen Eigenschaften der entstehenden Filme erkennbar. Die Filmbildung kann durch eine Temperaturerhöhung bis maximal 40 °C forciert werden. In den Filmen wird die Ausbildung der thermodynamisch stabilen β -Modifikation von Trilaurin durch die anwesenden Polymermoleküle verzögert.
- ▶ Der Einsatz von Trilaurin-Dispersionen zur Befilmung von Tabletten (\varnothing 5 mm) in der Wirbelschicht (Wurster-Coater, Bottom-Spray-Verfahren) ist unproblematisch. Der prozessbedingte Verlust an Befilmungsrezeptur beträgt weniger als 5 %. Bei dieser Tablettengröße wird ein durch die Befilmung bedingter Massenzuwachs von 20 bis 25 % empfohlen. Dies entspricht einer aufgetragenen Triglycerid-Menge von 8,5 bis 10,7 mg cm⁻². Der Überzug verstärkt die radiale Bruchfestigkeit der Tabletten durch die Ausbildung kristalliner Polyvinylalkohol-Strukturen deutlich.
- ▶ Während der Lagerung der Filmtabletten (1 Monat) bei einer relativen Luftfeuchte von 75 % und Temperaturen von 23 bzw. 42 °C kann praktisch kein Massenzuwachs detektiert werden. Die radiale Bruchfestigkeit erniedrigt sich leicht, liegt jedoch deutlich über den Werten der unbefilmten Tabletten. Im Vergleich zu einem als Feuchtigkeitsbarriere vorgeschlagenem kommerziellen Produkt erwies sich die Trilaurin-Befilmung als widerstandsfähiger.

Die in der Arbeit vorgestellte kostengünstige und umweltfreundliche Alternative zu etablierten Befilmungssystemen bietet sich durch ihre protektive Wirkung für den Einsatz bei Problemарzneistoffen an. Aufbauend auf eine Charakterisierung freier Filme ließe sich im Rahmen des vorgeschlagenen Befilmungskonzeptes die Palette der Anwendungsmöglichkeiten durchaus erweitern.

So ist der Einsatz des Überzuges als Trägersystem für lipophile Wirkstoffe vorstellbar. Der Arzneistoff wird der lipophilen Phase vor der Herstellung der Dispersionen zugesetzt und durch eine Befilmung im Überzug der Filmtablette lokalisiert.

Denkbar ist ferner eine Nutzung der Befilmungsrezeptur über den pharmazeutischen Bereich hinaus. Im Agrarsektor ließe sich z.B. Saatgut mit einem biologisch abbaubaren, funktionalen Überzug versehen und in der Lebensmitteltechnologie könnte man mit einem essbaren Film z.B. die Lagerstabilität von Obst verbessern.

7 Literaturverzeichnis

- Achanta A.S., Adusumilli P.S., James K.W., Rhodes C.T.** (1997) Development of hot melt coating methods. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 23 (5), 441-449.
- Akiyama Y., Nagahara N., Yoshioka M.** (1992) Coatings for stable sustained release preparations. Patent-Nr.: US 5162057; Anmelder: Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka.
- Aksenenko E.V.** (2001) Software tools to interpret the thermodynamics and kinetics of surfactant adsorption. Kapitel 7 in: Fainerman V.B., Möbius D., Miller R. (Ed.) *Surfactants - Chemistry, Interfacial Properties, Applications. Studies in Interface Science Vol. 13*, Elsevier Science, Amsterdam.
- Alfin-Slater R.B., Coleman R.D., Feuge R.O., Altschul A.M.** (1958) The Present Status of Acetoglycerides. *Journal of the American Oil Chemists Society* 35, 122-127.
- Allémann E., Gurny R., Doelker E.** (1993) Drug-loaded nanoparticles - Preparation methods and drug targeting issues. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 39 (5), 173-191.
- Allen Jr. K.V.** (2000) Stearic Acid. Monografie in: Kibbe H. (Ed.) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. American Pharmaceutical Association, Washington und Pharmaceutical Press, London.
- Asogawa T., Kakiguchi Y., Aoyama I.** (1995) Solid Vitamin C Preparation and a Method of Producing the Same. Patent-Nr.: JP 07324033 A; Anmelder: Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka.
- ASTM E 96-90** (1992) Standard Test Methods for Water Vapor Transmission of Materials. Annual book of ASTM standards, 402-409.
- Athey Jr. R.D.** (1995) Film Preparation for Coating Tests. Kapitel 37 in: Koleske J.V. (Ed.) *Paint and Coating Testing Manual: Fourteenth Edition of the Gardner-Sward Handbook*. American Society for Testing and Materials, Philadelphia.
- Aulton M.E., Twitchell A.M.** (1995) Solution properties and atomization in film coating. Kapitel 4 in: Cole G., Hogan J., Aulton M.E. (Ed.) *Pharmaceutical coating technology*. Taylor & Francis, London.

- Bagaria S.C., Lordi N.G.** (1991) Aqueous dispersions of waxes and lipids for pharmaceutical coating. Anmelder: Research Corporation, New York.
- Baldwin E.A., Nisperos M.O., Hagenmaier R.D., Baker R.A.** (1997) Use of Lipids in Coatings for Food Products. Food Technology 51(6), 56-64.
- Barthelemy P., Laforêt J.P., Farah N., Joachim J.** (1999) Compritol® 888 ATO: an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulations. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 47, 87-90.
- Bauer K.H., Frömming K.-H., Führer C.** (1997) Pharmazeutische Technologie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.
- Bauer K.H., Lehmann K., Osterwald H.P., Rothgang G.** (1988) Überzogene Arzneiformen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Bell L.N., Labuza T.P.** (2000) Moisture sorption: practical aspects of isotherm measurement and use. American Association of Cereal Chemists (AACC), St. Paul, Minnesota.
- Bindschaedler C., Gurney R., Doelker E.** (1983) Theoretical concepts regarding the formation of films from aqueous microdispersions and application to coating. Labo-Pharma - Probl. Tech. 31 (331), 389-394.
- Boistelle R.** (1988) Fundamentals of Nucleation and Crystal Growth. Kapitel 5 in: Garti N. und Sato K. (Ed.) Crystallization and Polymorphism of Fats and Fatty Acids. Marcel Dekker Inc., New York.
- Bouchama F., Estramil G., Autin A.J.E., Koper G.J.M.** (2002) Film formation from concentrated emulsions studied by simultaneous conductometry and gravimetry. Colloids and Surfaces A 210, 129-135.
- Branco B., Malandain M.** (1985) Film-forming compositions for enveloping solid forms, particularly pharmaceutical of food products or seeds, and products obtained, coated with said compositions. Patent-Nr.: US 4513019; Anmelder: Seppic, Paris, Frankreich.
- Branco B., Malandain M.** (1986) Film-forming compositions for enveloping solid forms, particularly pharmaceutical of food products or seeds, and products obtained, coated with said compositions. Patent-Nr.: US 4576646; Anmelder: Seppic, Paris, Frankreich.
- Bunjes H.** (1998) Einflußnahme unterschiedlicher Faktoren auf Struktur und Eigenschaften von nanopartikeln aus festen Triglyceriden. Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

- Bunjes H., Siekmann B., Westesen K.** (1998) Emulsions of supercooled melts - a novel drug delivery system. Kapitel 7 in: Benita S. (Ed.) Submicron emulsions in drug targeting and delivery. Harwood Academic Publishers, Amsterdam.
- Bunjes H., Westesen K., Koch H.J.** (1996) Crystallization tendency and polymorphic transitions in triglyceride nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 129, 159-173.
- Burger A.** (1982) DTA und DSC: Grundlagen, Methodik und Anwendung. *Pharmazie in unserer Zeit* 6, 177-189.
- Byron P.R., Dalby R.N.** (1987) Effects of heat treatment on the permeability of polyvinyl alcohol films to a hydrophilic solute. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 76 (1), 65-67.
- CFR 21/172** (1977) Code of Federal Regulations, Title 21, Part 172 (1977 ed., 1989 überarbeitet); U.S. Food and Drug Administration, Rockville / Maryland.
- CFR 21/184** (1977) Code of Federal Regulations, Title 21, Part 184 (1977 ed., 1983 überarbeitet); U.S. Food and Drug Administration, Rockville / Maryland.
- Chapman D.** (1962) The Polymorphism of Glycerides. *Chemical Reviews* 62, 433-456.
- Charbonnet G.H., Singleton W.S.** (1947) Thermal Properties of Fats and Oils, VI. Heat Capacity, Heats of Fusion and Transition, and Entropy of Trilaurin, Trimyristin, Tripalmitin and Tristearin. *Journal of the American Oil Chemists' Society (JACOS)* 24, 140-142
- Chen P., Kwok D.Y., Prokop R.M., del Rio O.I., Susnar S.S., Neumann A.W.** (1998) Axysymmetric Drop Shape Analysis (ADSA) and its Applications. *Drops and Bubbles in Interfacial Research*, Vol.6, 61-138.
- Cho J.D., Lyoo W.S., Chvalun S.N., Blackwell J.** (1999) X-ray Analysis and Molecular Modeling of Poly(vinyl alcohol)s with Different Stereoregularities, *Macromolecules* 32, 6236- 6241.
- Clariant** (1999) Mowiol® - Polyvinylalkohol. Informationsmaterial des Herstellers, Clariant GmbH, Division CP, D-Sulzbach.
- Cole G.C.** (1995) Coating pans and coating columns. Kapitel 8 in: Cole G., Hogan J., Aulton M. (Ed.) *Pharmaceutical Coating Technology*. Taylor & Francis, London.
- Collins-Gold L.C., Lyons R.T., Bartholow L.C.** (1990) Parenteral emulsions for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 5 (3), 189-208.
- Crank J.** (1975) *The Mathematics of Diffusion*. Clarendon Press, Oxford.

- Crowther N.J., Eagland D.** (1986) The Volumetric Behaviour of Poly(vinyl alcohol) in Aqueous Solution. Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions, Physical Chemistry in Condensed Phases 82, 2791-2799.
- DIN 51004** (1994) Bestimmung der Schmelztemperaturen kristalliner Stoffe mit der Differenzthermoanalyse (DTA). Beuth Verlag GmbH, Berlin.
- DIN 51005** (1993) Thermische Analyse (TA), Begriffe. Beuth Verlag GmbH, Berlin.
- DIN 51006** (1990) Thermische Analyse (TA), Thermogravimetrie (TG), Grundlagen. Beuth Verlag GmbH, Berlin.
- DIN 53521** (1987) Prüfung von Kautschuk und Elastomeren - Bestimmung des Verhaltens gegen Flüssigkeiten, Dämpfe und Gase. Beuth Verlag GmbH, Berlin.
- DIN ISO 2115** (2001) Kunststoffe - Polymerdispersionen - Bestimmung der Weißpunkt-Temperatur und Mindest-Filmbildungstemperatur. Beuth Verlag GmbH, Berlin.
- Domalski E.S., Hearing E.D.** (1996) Heat capacities and entropies of organic compounds in the condensed phase, vol 3. Journal of Physical and Chemical Reference Data 25 (1), 1-525.
- Douglas S.J., Evans J.** (1997) Taste-masking compositions of ranitidine. Patent-Nr.: US 5635200; Anmelder: Glaxo Group Limited, Greenford, GB.
- Dubey K.S., Ramachandrarao P., Lele S.** (1996) Thermodynamic and Viscous behaviour of undercooled liquids. Thermochemica Acta 280/281, 25-62.
- Dukhin S.S., Kretschmar G., Miller R.** (1995) Asymptotic Solutions. Kapitel 4.10: in Dynamics of Adsorption at Liquid Interfaces. Elsevier Science, Amsterdam.
- Eagland, D.** (1979) Aggregation phenomena in solutions of partially hydrolyzed poly(vinyl alcohol). Physicochimie des Composés Amphiphiles, Actes Colloque 67 (Meeting Date 1978).
- Ellis J.R., Prillig E.B., Endicott C.J.** (1986) Tablet coating. Kapitel 12 in: Lachmann L., Liebermann H., Kanig J.L. (Ed.) The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lee & Febiger, Philadelphia.
- Europäisches Arzneibuch, 4. Ausgabe** (Grunderk 2002, 1. Nachtrag, 2. Nachtrag), Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi-Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn.
- Everett D.H.** (1992) Grundzüge der Kolloidwissenschaft, Steinkopff Verlag, Darmstadt.

- Faham A., Prinderre P., Farah N., Joachim J.** (2000) Hot melt coating technology : influence of Compritol® 888 Ato and granule size on chloroquine release. Pharmazie 55 (6), 444-448.
- Fainerman V.B., Lucassen-Reynders E.H., Miller R.** (1998) Adsorption of surfactants and proteins at fluid interfaces. Colloids and Surfaces A 143, 141-165.
- Fainerman V.B., Miller R.** (2001) Thermodynamics of Adsorption of Surfactants at the Fluid Interfaces. Kapitel 2 in: Fainerman V.B., Möbius D., Miller R. (Ed.) Surfactants - Chemistry, Interfacial Properties, Applications. Studies in Interface Science Vol. 13, Elsevier Science, Amsterdam.
- Fainermann V.B., Miller R., Kovalchuk V.I.** (2002) Influence of the Compressibility of Adsorbed Layers on the Surface Dilational Elasticity. Langmuir 18, 7748-7752.
- Fainermann V.B., Miller R., Kovalchuk V.I.** (2003) Influence of the two-dimensional compressibility on the surface pressure isotherm and dilational elasticity of dodecyldimethylphosphine oxide. Journal of Physical Chemistry B 107 (25), 6119-6121.
- Farah N., Barthelemy P., Joachim J.** (2001) Method for preparing a pharmaceutical composition with modified release of active principle, comprising a matrix. Patent-Nr. US 6194005; Anmelder: Gattefossé S.A., Saint-Priest Cedex, Frankreich.
- Farah N., Barthelemy P., Joachim J.** (2002) Process for the manufacture of pharmaceutical composition with modified release of active principle comprising the matrix. Patent-Nr. US 6375987; Anmelder: Gattefossé S.A., Saint-Priest Cedex, Frankreich.
- Feuge R.O.** (1955) Acetoglycerides - New Fat Products of Potential Value to the Food Industry. Food Technology 9, 314-318.
- Feuge R.O., Gros A.T., Vicknair E.J.** (1953 c) Modification of Vegetable Oils. XIV. Properties of Aceto-Oleins. Journal of the American Oil Chemists Society 30, 320-325.
- Feuge R.O., Vicknair E.J., Lovegren N.V.** (1953 a) Modification of Vegetable Oils. XII. Plasticity of Some Aceto Derivates of Monostearin. Journal of the American Oil Chemists Society 29, 11-14.

- Feuge R.O., Vicknair E.J., Lovegren N.V.** (1953 b) Modification of Vegetable Oils. XIII. Some Additional Properties of Acetostearin Products. *Journal of the American Oil Chemists Society* 30, 283-287.
- Finsy R.** (1994) Particle Sizing by Quasi-Elastic Light Scattering. *Advances in Colloid and Interface Science* 52, 79-143.
- Frömming K.H., Krahel K.P.** (1981) Enteric coated film tablets with aqueous-solutions of a vinyl acetat-crotonic acid co-polymer. *Pharmazeutische Industrie* 43 (9), 863-867.
- Gans E.H., Chavkin L.** (1954) The use of polyethylene glycol in tablet coating. *Journal of American Pharmaceutical Association, Scientific Edition* 43 (8), 483-485.
- Gaudy D., Miracy de Albuquerque M.M., Duru C., Jacob M., Puech A.** (1992) Controlled drug release from spheronized microgranules by lipid coating. *S.T.P. Pharma Sciences* 2 (6), 475-480.
- Gros A.T., Feuge R.O.** (1954) Consistency of Fats Plasticized with Acetoglycerides. *Journal of the American Oil Chemists Society* 31, 377-383.
- Gruber E., Soehendra B., Schurz J.** (1974) Ordering in solutions of poly(vinyl alcohol) in water as detected by light scattering. *Journal of Polymer Science, Polymer Symposia* 44, 105-117.
- Guigner D., Fischer C., Holl Y.** (2001) Film Formation from Concentrated Reactive Silicone Emulsions. 1. Drying Mechanism. *Langmuir* 17, 3598-3606.
- Guilbert S.** (1986) Technology and Application of Edible Protective Films. Kapitel 19 in: Mathliouthi M. (Ed.) *Food Packaging and Preservation: Theory and Practice*. Blackie Academic & Professional, London.
- Hagemann J.W.** (1988) Thermal Behavior and Polymorphism of Acylglycerides. Kapitel 2 in: Garti N. und Sato K. (Ed.) *Crystallization and Polymorphism of Fats and Fatty Acids*. Marcel Dekker Inc., New York.
- Hagemann J.W., Rothfus J.A.** (1983) Polymorphism and transformation energetics of saturated monoacid triglycerides from differential scanning calorimetry and theoretical modelling. *Journal of the American Oil Chemists' Society (JACOS)* 60, 1123-1131.
- Hamley I.W.** (2000) *Introduction to Soft Matter - Polymers, Colloids, Amphiphiles and Liquid Crystals*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester / West Sussex.

- Hemminger W.F., Cammenga H.K.** (1989a) Methoden der Thermischen Analyse, Kapitel 5: Differenzthermoanalyse und Dynamische (Scanning) Differenz-Kalorimetrie. Axel Springer Verlag, Berlin.
- Hemminger W.F., Cammenga H.K.** (1989b) Methoden der Thermischen Analyse, Kapitel 4: Thermogravimetrie. Axel Springer Verlag, Berlin.
- Hernandez E.** (1994) Edible Coatings form Lipids and Resins. Kapitel 10 in: Krochta J.M., Baldwin E.A., Nisperos-Carriedo M.O. (Ed.) Edible Coatings and Films to Improve Food Quality. Technomic Publishing Company, Inc., Lancaster.
- Hernqvist L.** (1988) Crystal structures of fats and fatty acids. Kapitel 3 in: Garti N., Sato K. (Ed.) Crystallization and Polymorphism of Fats and Fatty acids. Marcel Dekker, New York.
- Hogan J.E.** (1995) Film-coating materials and their properties. Kapitel 2 in: Cole G., Hogan J., Aulton M. (Ed.) Pharmaceutical Coating Technology. Taylor & Francis, London.
- Ishibashi T., Ikegami K., Nagao K., Yoshino H., Mizobe M.** (2001) Sustained-release compositions and process for producing the same. Patent-Nr.: JP 2001278781; Anmelder: Tanabe Seiyaku Co. Ltd., Tokio.
- Ishibashi T., Kubo H., Yoshino H., Mizobe M.** (2000) Pharmaceutical compositions capable of releasing drug at target site in intestine. Patent-Nr.: JP 2000103732; Anmelder: Tanabe Seiyaku Co. Ltd., Tokio.
- Joachim J., Prindirre P., Farah N.** (2002) Process for manufacturing tablets for sustained release of active principle(s). Patent-Nr. US 6379700; Anmelder: Gattefossé S.A., Saint-Priest Cedex Frankreich; Ethypharm, Houdan, Frankreich.
- Jönsson B., Lindman B., Holmberg K., Kronberg B.** (1998) Surfactant-Polymer-Systems. Kapitel 11 in: Surfactants and Polymers in Aqueous Solution. John Wiley & Sons, Chichester.
- Jozwiakowski M.J., Jones M.D., Franz R.M.** (1990) Characterization of hot-melt fluid bed coating process for fine granules. Pharmaceutical Research 7 (11), 1119-1126.
- Junbai L., Miller R., Möhwald H.** (1996) Characterisation of phospholipidlayers at liquid interfaces - I. Dynamics of adsorption of phospholipids at the chloroform / water interface. Colloids and Surfaces 114, 113-121.

- Kakiguchi Y., Yokota K., Miyawaki M.** (2001) Manufacture of coated pharmaceutical preparations. Patent-Nr.: JP 2001031590; Anmelder: Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka.
- Kamper S.L., Fennema O.** (1984a) Water Vapor Permeability of Edible Bilayer Films. *Journal of Food Science* 49, 1478-1481.
- Kamper S.L., Fennema O.** (1984b) Water Vapor Permeability of an Edible, Fatty Acid, Bilayer Film. *Journal of Food Science* 49, 1482-1485.
- Kester J.J., Fennema O.R.** (1986) Edible Films and Coatings: A Review. *Food Technology*, December 1986, 47-59.
- Kibbe H.** (Ed.) (2000) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Third Edition. American Pharmaceutical Association, Washington und Pharmaceutical Press, London.
- Kolbe I., List P.H.** (1982) Investigation on the Water-vapor Permeability of Ethylcellulose-Films from Aqueous Dispersions. *Pharmazeutische Industrie* 44 (6), 619-621.
- Krzeminski J.** (1991) The Structure of Water-Swollen Poly(vinyl alcohol) and the Swelling Mechanism. *Journal of Macromolecular Science A* 28 (3-4), 413-429.
- Kurihara K., Ichikawa M.** (1981) Enteric Coating composition. Patent-Nr.: JP 56063925 A; Anmelder: Sankyo Co., Ltd., Japan.
- Langevelde A. van, Malssen K. van, Hollander F., Peschar R., Schenk H.** (1999) Structure of monoacid even-numbered β -triacylglycerols. *Acta Crystallographica B* 55, 114-122.
- Lankveld J.M., Lyklema J.** (1972a) Adsorption of Polyvinyl Alcohol on the Paraffin-Water Interface. I. Interfacial Tension as a Function of Time and Concentration. *Journal of Colloid and Interface Science* 41 (3), 454-465.
- Lankveld J.M., Lyklema J.** (1972b) Adsorption of Polyvinyl Alcohol on the Paraffin-Water Interface. II. Spread and Adsorption Monolayers. *Journal of Colloid and Interface Science* 41 (3), 466-474.
- Lankveld J.M., Lyklema J.** (1972c) Adsorption of Polyvinyl Alcohol on the Paraffin-Water Interface. III. Emulsification of Paraffin in Aqueous Solutions of Polyvinyl Alcohol and the Properties of Paraffin-in-Water Emulsions Stabilized by Polyvinyl Alcohol. *Journal of Colloid and Interface Science* 41 (3), 475-483.
- Lasic D.D.** (1993) *Liposomes : From Physics to Applications*. Elsevier Science, Amsterdam.

- List P.H., Kassis G.** (1982) Water vapor and oxygen permeability of various tablet coatings. *Acta Pharmaceutica Technologica*. 28 (1), 21-33.
- Loglio G., Pandolfini P., Miller R., Makievski A.V., Ravera F., Ferrari M., Loggiero L.** (2001) Drop and Bubble Shape Analysis as a Tool for Dilational Rheological Studies of Interfacial Layers. in : *Novel Methods to Study Interfacial Layers*. Elsevier Science, Amsterdam.
- Lovegren N.V., Feuge R.O.** (1954) Permeability of Acetostearin Products to Water Vapor. *Agricultural and Food Chemistry* 7 (4), 634-638.
- Lovegren N.V., Feuge R.O.** (1956) Permeability of Acetostearin Products to Carbon Dioxide, Oxygen and Nitrogen. *Agricultural and Food Chemistry* 11 (2), 558-563.
- Lucks J.S., Müller R.H., König B.** (1992) Solid lipid nanoparticles (SLN) - an alternative parenteral drug carrier system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 38, 33.
- Lunkenheimer K., Haage K., Miller R.** (1987) On the adsorption properties of surface-chemically pure aqueous solutions of n-alkyl-dimethyl and n-alkyl-diethyl phosphinoxids. *Colloids and Surfaces* 22, 215-224.
- Maesaki Y., Kikuchi Y.** (1998) Coating materials containing shellac and triglycerides for foods and pharmaceuticals. Patent-Nr.: JP 10218794, Anmelder: Nippon Kayaku Co. Ltd., Tokio.
- Maffezzoli A., Tarzia D., Cannoletta D., Montagna G., Luprano V.M.A.** (1999) Ultrasonic characterization of the kinetics of water sorption in hydrogels. *Macromolecular Symposia* 138, 149-155.
- Maki M., Tomida Y.** (1978) Sustained-release pharmaceuticals. Patent-Nr.: JP 53062821; Anmelder: Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka.
- Makievski A.V., Fainerman V.B., Miller R., Bree M., Liggieri L., Ravera F.** (1997) Determination of equilibrium surface tension values by extrapolation via long time approximations. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 122, 269-273.
- Mc Ginity J.W.** (1997) *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Mehta A.M., Valazza M.J., Abele S.E.** (1986) Evaluation of fluid-bed processes for enteric coating systems. *Pharmaceutical Technology* 10 (4), 46-56.
- Miller R., Fainerman V.B.** (1998) The drop volume technique. *Drops and Bubbles in Interfacial Research*, Vol.6, 139-186.

- Miller R., Kretzschmar G.** (1991) Adsorption Kinetics of Surfactants at Fluid Interfaces. *Advances in Colloid and Interface Science* 37, 97-121.
- Miller R., Makievski A.V., Fainerman V.B.** (2001) Dynamics of Adsorption from Solutions. Kapitel 4 in: Fainerman V.B., Möbius D., Miller R. (Ed.) *Surfactants - Chemistry, Interfacial Properties, Applications*. Elsevier Science, Amsterdam.
- Müller R.H., Mehnert W., Hildebrand G., Ed.** (1997) *Particle and Surface Characterisation Methods*. medpharm - Scientific Publishers Stuttgart.
- Müller R.H., Schuhmann R.** (1996) Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- Murray B.S.** (1998) Interfacial Rheology of Mixed Food Protein and Surfactant Adsorption Layers with Respect to Emulsion and Foam Stability. Kapitel 5 in: *Studies in Interface Science* 7, Elsevier Science, Amsterdam.
- Noskov B.A., Grigoriev D.O., Miller R.** (1997) Dynamic surface properties of solutions of phosphine oxides: A capillary wave study. *Journal of Colloid and Interface Science* 188 (1), 9-15.
- Ollivon M., Perron R.** (1982) Measurement of enthalpies and entropies of unstable crystalline forms of saturated even monoacid triglycerides. *Thermochimica Acta* 53, 183-194.
- Osterwald H., Bauer K.H.** (1980) Gegenüberstellung von dünndarmlöslichen Filmüberzügen einiger synthetischer Polymere auf festen Arzneiformen aus wässrigen und aus organischen Umhüllungszubereitungen. *Acta Pharmaceutica Technologica* 26 (3), 201-209.
- Osterwald H., Bauer K.H.** (1981) Thermo-Gelierung, ein neues Verfahren zur Herstellung von Filmüberzügen aus wässrigen Suspensionen. *Acta Pharmaceutica Technologica* 27 (2), 99-107.
- Osterwald H.P.** (1985) Entwicklung magensaftresistenter Filmüberzüge aus wässrigen Latexsystemen sowie Funktion der hierzu verwendeten Netzmittel bzw. Lösungsmittel und Weichmacher. Dissertation, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.
- Ph. Helv. VII** (1987) Acidum Stearinicum. Monografie in: *Pharmacopoea Helvetica*, Ausgabe 7. Eidgenössisches Departement des Innern (Hrsg.) Eidgenössische Drucksachen- und Materialzentrale, Bern.

- Phipps L.W.**, (1964) Heterogeneous and homogeneous nucleation in supercooled triglycerides and n-paraffins. Transactions of the Faraday Society 60 (502P), 1873-1883.
- Piper S.H., Malkin T., Austin H.E.** (1926) An X-Ray Study of Some Structural Modifications of Long-chain Compounds. Journal of the Chemical Society, Abstracts, 2310-2318.
- Plaats G. van der** (1992) Die Praxis der Thermischen Analyse. Mettler-Toledo, Schwerzenbach, Schweiz.
- Precht D.** (1977) Die Kristallstruktur der Fette, II. Zur Phasenumwandlung bei Triglyceriden. Der Übergang der orthorhombischen in die trikline Modifikation. Kieler milchwirtschaftliche Forschungsberichte 29 (3), 287-298.
- Precht D., Frede E.** (1977) Die Kristallstruktur der Fette, I. Molekülanordnungen von gesättigten Triglyceriden und Triglyceridgemischen. Kieler milchwirtschaftliche Forschungsberichte 29 (3), 265-285.
- Precht D., Frede E.** (1983) Triclinic Lattice Constants of Saturated Mono-Acid Triglycerides. Acta Crystallographica B 39, 381-388.
- Prinderre P., Cauture E., Piccerelle Ph., Kalantzis G., Kaloustian J., Joachim J.** (1997) Evaluation of Some Protective Agents on Stability and Controlled Release of Oral Pharmaceutical Forms by Fluid Bed Technique. Drug Development and Industrial Pharmacy 23 (8), 817-826.
- Rotenberg Y., Boruvka L., Neumann A.W.** (1982) Determination of Surface Tension and Contact Angle from the Shape of Axisymmetric Fluid Interfaces. Journal of Colloid and Interface Science 93 (1), 169-183.
- Schaal G.** (1997) Filmcoating von Placebos: Filmbildner - Weichmacher - Kombinationen, Charakterisierung und Stabilität. Diplomarbeit, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
- Scheutjens J.M.H.M., Fleer G.J.** (1979) Statistical Theory of Adsorption of Interacting Chain Molecules. 1. Partition Function, Segment Density Distribution, and Adsorption Isothermes. Journal of Physical Chemistry 83 (12), 1619-1635.
- Scheutjens J.M.H.M., Fleer G.J.** (1980) Statistical Theory of Adsorption of Interacting Chain Molecules. 2. Train, Loop and Tail Size Distribution. Journal of Physical Chemistry 84 (2), 178-190.

- Schmidt J., Naumann G., Horsch W.** (1990) Konservierung. Kapitel 5 in: Sterilisation, Desinfektion, Konservierung und Entwesung in der medizinischen und pharmazeutischen Praxis. Verlag Georg Thieme, Leipzig.
- Sharma S.C., Shaw J.J., Yang R.K.** (1985) Novel drug delivery system. Patent-Nr.: US 4797288; Anmelder: Warner-Lambert Company, Morris Plains / New Jersey.
- Shellhammer T.H., Krochta J.M.** (1997) Edible Coatings and Film Barriers. Kapitel 17 in: Gunstone F.D., Padley F.B. (Ed.) Lipid Technologies and Applications. Marcel Dekker Inc., New York.
- Seppic** (1994) Produktinformation 'Sepifilm® LP - Low Permeability'. Seppic S.A., F-Paris.
- Siekman B., Westesen K.** (1992) Submicron-sized parenteral carrier systems based on solid lipids. Pharmaceutical and Pharmacological Letters 1, 123-126.
- Siekman B., Westesen K.** (1994) Thermoanalysis of the recrystallization process of melt-homogenized glyceride nanoparticles. Colloids and Surfaces B 3, 159-175.
- Simoneau C., McCarthy M.J., Reid D.S., German J.B.** (1993) Influence of triglyceride composition on crystallization kinetics of model emulsion. Journal of Food Engineering 19 (4), 365-387.
- Sonnecker G., Griffenhagen G.** (1980) Sugarcoating the Pill: a historical perspective. Pharm. Technol. 4, 77-80.
- Stafford J.** (1991) Überzogene feste Arzneiformen. Kapitel 3 in: Sucker H., Fuchs P., Speiser P. (Ed.) Pharmazeutische Technologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Stafford J.W.** (1982) Enteric film coating using completely aqueous dissolved Hydroxypropyl methyl cellulose phthalate spray. Drug Development and Industrial Pharmacy 8 (4), 513-530.
- Stuchell Y.E., Krochta J.M.** (1995) Edible Coatings on Frozen King Salmon: Effect of Whey Protein Isolate and Acetylated Monoglycerides on Moisture Loss and Lipid Oxidation. Journal of Food Science 60 (1), 28-31.
- Suwa K.** (1977) Verfahren zur Isolierung von Presslingen. Patent-Nr.: DE 2614020; Anmelder: Knoll AG, Ludwigshafen.
- Taisne L., Walstra P., Cabne B.** (1996) Transfer of oil between emulsion droplets. Journal of Colloid and Interface Science 184 (2), 378-390.

- Taylor P.** (1996) The effect of an anionic surfactant on the rheology and stability of high volume fraction O/W emulsion stabilized by PVA. *Colloid and Polymer Science* 274 (11), 1061-1071.
- Testo** (2003) Informationen des Feuchtenlabors der Firma Testo AG, D-Lenzkirch.
- Thoma K., Serno P., Precht D.** (1983) Röntgendiffraktometrischer Nachweis der Polymorphie von Hartfett. *Pharm. Ind.* 45 (4), 420-425.
- Turnbull D.** (1950) Kinetics of heterogeneous nucleation. *The journal of chemical physics* 18 (2), 198-203.
- Turnbull D.** (1952) Kinetics of solidification of supercooled liquid mercury droplets. *The journal of chemical physics* 20 (3), 411-424.
- Turnbull D., Fisher J.C.** (1949) Rate of nucleation in condensed systems. *The journal of chemical physics* 17 (1), 71-73.
- Twitchell A.M.** (1990) Kapitel 4.3.5 in: Studies on the role of atomisation in aqueous tablet film coating. Ph.D.Thesis, De Montfort University, Leicester.
- Tzeghai G.E., Leis Jr. P.D.** (1988) Theapeutic particles. Patent-Nr.: US 4755387; Anmelder: The Procter & Gamble Company, Cincinnati / Ohio.
- Unruh T., Bunjes H., Westesen K., Koch M.H.J.** (1999) Observation of Size-Dependent Melting in Lipid Nanoparticles. *Journal of Physical Chemistry B* 103, 10373-10377.
- USP 24** (2000) USP 24 / NF 19 - U.S. Pharmacopeia & National Formulary. United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD.
- Vicknair E.J., Singleton W.S., Feuge R.O.** (1954) Some Physical Properties of the Polymorphic Forms of 1,2-Diaceto-3-Stearin and 1-Aceto-3-Stearin. *Journal of Physical Chemistry* 58, 64-66.
- Walia P.S., Stout P.J.M., Turton R.** (1998) Preliminary evaluation of an aqueous waxemulsion for controlled-release coating. *Pharmaceutical Development and Technology* 3 (1), 103-113.
- Walstra P., van Beresteyn E.C.H.** (1975) Crystallization of milk-fat in emulsified state. *Netherlands Milk and Dairy Journal* 29 (1) 35-65.
- Walstra P.** (1983) Formation of Emulsions. Kapitel 2 in: Becher P. (Ed.) *Encyclopedia of Emulsion Technology, Volume 1: Basic Theory*, Marcel Dekker Inc., New York.

- Ward T.L., Vicknair E.J., Singleton W.S., Feuge R.O.** (1955) Some Thermal Properties of 1-Monostearin, 1-Aceto-3-Stearin and 1,2-Diaceto-3-Stearin. *Journal of Physical Chemistry* 59 (1), 4-7.
- Wätzig H.** (1991) Statistische Qualitätskontrolle. in: Nürnberg E., Surmann P. (Ed.) *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis - Band 2: Methoden*. Springer Verlag, Berlin.
- Westesen K., Bunjes H.** (1995) Do nanoparticles prepared from lipids solid at room temperature always possess a solid lipid matrix? *International Journal of Pharmaceutics* 115, 129-131.
- Westesen K., Siekmann B.** (1997) Investigation of the gel formation of phospholipid-stabilized solid lipid nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 151, 34-45.
- Wexler A., Hasegawa S.** (1954) Relative humidity-temperature relationship of some saturated salt solutions in the temperature range 0° to 50°C. *Journal of Research of the National Bureau of Standards* 53 (1), 19-26.
- Wollenweber C.** (1999) Einfluss von Ethanol auf Methylhydroxypropylcellulose stabilisierte Öl-in-Wasser-Emulsionen. Dissertation, Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig.
- Yoshitomi H., Shizuku Y., Masuda Y., Itakura R., Kanke M., Okamoto S., Nashihata T., Goto S.** (1992) Evaluation of enteric coated tablet sensitive to pancreatic lipase. I. In vitro disintegration test. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 40 (7), 1902-1905.
- Yoshitomi H., Shizuku Y., Masuda Y., Itakura R., Kanke M., Okamoto S., Nashihata T., Goto S.** (1993) Evaluation of enteric coated tablet sensitive to pancreatic lipase. II. In vivo evaluation. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 16 (12), 1260-1263.
- Zambaux M.F., Bonneaux F., Maincent P., Dellacherie E., Allonso M.J., Labrude P., Vigneron C.** (1998) Influence of experimental parameters on the characteristics of poly(lactic acid) nanoparticles prepared by a double emulsion method. *Journal of Controlled Release* 50 (1-3), 31-40.
- Zhao J., Reid D.S.** (1994) Thermal studies on the crystallization kinetics of triglycerides and milk fat by DSC. *Thermochimica Acta* 246 (2), 405-416.
- Zierold K.** (1995) Transmissionselektronenmikroskopie. Kapitel 3 in: Robenek H. (Ed.) *Mikroskopie in Forschung und Praxis*. GIT-Verlag, Darmstadt.

8 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1** modifiziert nach Hogan J.E. (1995) Film-coating materials and their properties. Kapitel 2 in: Cole G., Hogan J., Aulton M. (Ed.) Pharmaceutical Coating Technology. Taylor & Francis, London.
- Abb. 2** modifiziert nach Informationsmaterial der Firma Glatt Ingenieurtechnik GmbH, D-Weimar.
- Abb. 3** modifiziert nach Müller R.H., Mehnert W., Hildebrand G., Ed. (1997) Particle and Surface Characterisation Methods. medpharm - Scientific Publishers Stuttgart.
- Abb. 4** Miller R., Fainerman V.B., Makievski A.V., Ferrari M., Logilo G. (2001) Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry, Kapitel 35, John Wiley & Sons, Ltd.
- Abb. 6** Hernqvist L. (1988) Crystal Structures of Fat and Fatty Acids. Kapitel 3 in: Garti N. und Sato K. (Ed.) Crystallization and Polymorphism of Fats and Fatty Acids. Marcel Dekker Inc., New York und Basel.
- Abb. 64** Westesen K., Drechsler M, Bunjes H. (2001) Colloidal Dispersions Based on Solid Lipids. in Dickinson E., Miller R. (Ed.) Food Colloids - Fundamentals of Formulation, The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- Abb. 80** Westesen K., Drechsler M, Bunjes H. (2001) Colloidal Dispersions Based on Solid Lipids. in Dickinson E., Miller R. (Ed.) Food Colloids - Fundamentals of Formulation, The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- Abb. A2** modifiziert nach Herstellerangaben (Applikationslabor); Düsen-Schlick GmbH, D-Untersiemau.

Anhang

A.1 Spezifikationen einiger chemischer Substanzen

Die hier aufgeführten Daten wurden den Analysenzertifikaten der verwendeten Materialien entnommen.

Lipoid S 75; Lipoid S 100

(Lipoid GmbH, D-Ludwigshafen)

	Lipoid S 75	Lipoid S 100
Phosphatidylcholin	65,0 - 70,0 %	min. 94,0 %
Lysophosphatidylcholin	max. 3,0 %	max. 3,0 %
Phosphatidylethanolamin	7,0 - 10,0 %	max. 0,1 %
Triglyceride	max. 3,0 %	max. 2,0 %
Wasser (KF)	max. 2,0 %	max. 2,0 %
Jodzahl	85 - 95	97 - 107
Peroxidzahl	max. 3	max. 3
Ethanol	max. 0,2 %	max. 0,2 %

Myvacet® 9-08; Myvacet® 7-07; Myvacet® 5-07

(Quest International, US-Rochester)

	Typ 5-07	Typ 7-07	Typ 9-07
Glycerid-Komponente	Mono- und Diglyceride		Monoglyceride
Acetylierungsgrad	48,5 - 51,5 %	66,5 - 69,5 %	min. 96 %
Verseifungsgrad	279 - 292	316 - 331	440 - 455
Schmelzpunkt	41 bis 46 °C	37 bis 40 °C	-12 bis -14°C
Hydroxyzahl	133 - 152	80,5 - 95,0	max. 20

Mowiol 3-83

(Clariant GmbH, D-Frankfurt / Kuraray Specialities Europe GmbH, D-Frankfurt)

mittleres Molekulargewicht (Mw): 14000 g mol⁻¹

mittlerer Polymerisationsgrad (Pw): 270

Hydrolysegrad (HG): 82,6 ± 2,2 mol %

$$P_w = \frac{M_w}{(86 - 0,42 * HG)}$$

Charge	DEBC044053	601B25159	DEBC202148
Methanolgehalt	0,80 %	2,44 %	2,58 %
Viskosität (4 %ige wässr. Lös.)	3,0 mPas	3,0 mPas	3,1 mPas
pH-Wert (4 %ige wässr. Lös.)	5,9	5,9	5,8
Hydrolysegrad	81,1 Mol%	83,5 Mol%	83,5 Mol%
Restacetylgehalt	15,6 %	13,9 %	13,9 %
nichtflüchtige Anteile / 105 °C	98,9 %	96,4 %	97,0 %

Konzentration (%, m m ⁻¹)	Dichte (g cm ⁻³)	Dichte (g cm ⁻³)
	Herstellerangabe	berechnet
1	-	1,0000
2	-	1,0025
3	-	1,0051
4	-	1,0076
5	1,010	1,0101
6	-	1,0126
8	-	1,0177
10	1,023	1,0227
15	1,035	1,0353
20	1,048	1,0479

Polyvinylalkohol 22000; Polyvinylalkohol 49000

(Fluka Chemie AG, CH-Buchs)

	PVA 22000	PVA 49000
Charge	377220/1	381596/1
Schmelzpunkt	219 °C	244 °C
Glührückstand	0,905 % (m m ⁻¹)	0,27 % (m m ⁻¹)
Viskosität (4 %ige wässr. Lös.)	4,70 mPas	8,4 mPas
Polymerisationsgrad	500	1000
Verseifungszahl	20	140
Hydrolysegrad	97,5 – 99,5 Mol%	86,0 – 89,0 Mol%

A.2 Auflistung der hergestellten Systeme

Bezeichnung	Zusammensetzung [% (m m ⁻¹)]
D + M 5-07 (1:1)	Dynasan 112 51,3% / Myvacet [®] 5-07 48,7%
D + M 5-07 (1:5)	Dynasan 112 16,7% / Myvacet [®] 5-07 83,3%
D + M 5-07 (5:1)	Dynasan 112 83,5% / Myvacet [®] 5-07 16,5%
D + M 7-07 (1:1)	Dynasan 112 50,0% / Myvacet [®] 7-07 50,0%
D + M 7-07 (1:5)	Dynasan 112 17,0% / Myvacet [®] 7-07 83,0%
D + M 7-07 (5:1)	Dynasan 112 83,3% / Myvacet [®] 7-07 16,7%
D:20 / P3:10	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 5 Z.
D112 / 10 / A	Dynasan 112 10,0% / Lipoid S100 2,4% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
D112 / 15 / A	Dynasan 112 15,0% / Lipoid S100 3,6% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
D112 / 15% / 1	Dynasan 112 15,0% / Lipoid S100 3,6% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
D112 / 20 / A	Dynasan 112 20,0% / Lipoid S100 4,8% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
D112 / 20% / 1	Dynasan 112 20,0% / Lipoid S100 4,8% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
D112 / 25 / A	Dynasan 112 25,0% / Lipoid S100 6,0% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
D112 / 25% / 1	Dynasan 112 25,0% / Lipoid S100 6,0% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
D112 / 30 / A	Dynasan 112 30,0% / Lipoid S100 7,2% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
D112 / 30% / 1	Dynasan 112 30,0% / Lipoid S100 7,2% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
D112 + M 5-07	Dynasan 112 84,1% / Myvacet [®] 9-08 15,9%

Bezeichnung	Zusammensetzung [% (m m⁻¹)]
D112 + M 7-07	Dynasan 112 83,7% / Myvacet [®] 9-08 16,3%
D112 + M 9-08	Dynasan 112 83,8% / Myvacet [®] 9-08 16,2%
D-20 / P3-1 / 01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 1% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20 / P3-10 / 01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20 / P3-10 / 02	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20 / P3-15 / 01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 15% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20 / P3-2 / 01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 2% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20 / P3-20 / 01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 20% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20 / P3-20 / 02	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 20% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20 / P3-3 / 01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 3% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20 / P3-3 / S75-3	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / Lipoid S75 3% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 5 Z.
D-20 / P3-4 / 01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 4% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20 / P3-5 / S75-3	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / Lipoid S75 5% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 5 Z.
D-20 / P3-6 / 01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 6% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20 / P3-8 / 01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 8% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20/M3-10/S100-3	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 3% / Lipoid S100 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 5 Z.

Bezeichnung	Zusammensetzung [% (m m⁻¹)]
D-20/M3-3/S100-3	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 3% / Lipoid S100 3% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 5 Z.
D-20/M3-3/S100-4.8	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 3% / Lipoid S100 4,8% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 5 Z.
D-20/M3-5/S100-3	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 3% / Lipoid S100 5% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 5 Z.
D-20/M3-5/S100-4.8	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 3% / Lipoid S100 4,8% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 5 Z.
D-20/M3-7/S100-3	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 3% / Lipoid S100 7% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 5 Z.
D-20/P3-10/drA01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.: $3 \cdot 10^7$ / $5,5 \cdot 10^7$ / $8 \cdot 10^7$ Pa
D-20/P3-10/drB01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20/P3-10/drB11	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20/P3-10/drB41	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20/P3-10/drC01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10,7% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z. bei $3 \cdot 10^7$ Pa
D-20/P3-10/drD01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z. bei $4,6 \cdot 10^7$ bar
D-20/P3-10/Mf02	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 5 Z. diskontinuierlich
D-20/P3-10/Mf03	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z. diskontinuierlich
D-20/P3-10/Mf04	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z. diskontinuierlich
D-20/P3-10/Mf05	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 6:00 Minuten + NL, kontinuierlich

Bezeichnung	Zusammensetzung [% (m m ⁻¹)]
D-20/P3-10/Mf06	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 6:00 Minuten + NL, kontinuierlich
D-20/P3-10/Mf07	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 8:00 Minuten + NL bei 6*10 ⁷ Pa, kontinuierlich
D-20/P3-10/Mf08	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3:45 Minuten + NL bei 6*10 ⁷ Pa, kontinuierlich
D-20/P3-10/Mf09	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 8:00 Minuten + NL bei 5*10 ⁷ Pa, kontinuierlich
D-20/P3-10/Mf10	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z. bei 5*10 ⁷ Pa, diskontinuierlich
D-20/P3-10/Mf11	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z. bei 4*10 ⁷ Pa, diskontinuierlich
D-20/P3-10/Mf12	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 2 Z. bei 5*10 ⁷ Pa, diskontinuierlich
D-20/P3-10/Mf13	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 2 Z. bei 4*10 ⁷ Pa, diskontinuierlich
D-20/P3-10/Mf14	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 2 Z. bei 3*10 ⁷ Pa, diskontinuierlich
D-20/P3-10/Mf15	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 96 Hübe + NL bei 3*10 ⁷ Pa, kontinuierlich
D-20/P3-10/Mf16	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 80 Hübe + NL bei 3*10 ⁷ Pa, kontinuierlich
D-20/P3-10/tmpB21	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 10% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20/P3-15/drA01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 15% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.: 3*10 ⁷ / 5,5*10 ⁷ / 8*10 ⁷ Pa
D-20/P3-15/drB01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 15% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20/P3-15/drB11	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 15% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.

Bezeichnung	Zusammensetzung [% (m m ⁻¹)]
D-20/P3-15/drC01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 16,1% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z. bei 3*10 ⁷ Pa
D-20/P3-15/kB31	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 15% / ger. Wasser ohne Konservierungsmittel; 3 Z.
D-20/P3-15/Mf01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 15% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*), 1 Z. - Abbr.
D-20/P3-15/tmpB21	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 15 / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20/P3-20/drA01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 20% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.: 3*10 ⁷ / 5,5*10 ⁷ / 8*10 ⁷ Pa
D-20/P3-20/drB01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 21,4% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20/P3-20/drB11	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 20% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
D-20/P3-20/drC01	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 21,4% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z. bei 3*10 ⁷ Pa
D-20/P3-20/tmpB21	Dynasan 112 20% / Mowiol 3-83 20% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Z.
Disp20	Dynasan 112 20,0% / Lipoid S75 4,8% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
Disp20 D	Dynasan 112 20% / Lipoid S75 4,8% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
Disp20 D :M=1 :1	Dynasan 112 + Myvacet [®] 5-07 20% (Verh. 1:1) / Lipoid S75 4,8% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
Disp20 D :M=1 :5	Dynasan 112 + Myvacet [®] 5-07 20% (Verh. 1:5) / Lipoid S75 4,8% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
Disp20 D :M=5 :1	Dynasan 112 + Myvacet [®] 5-07 20% (Verh. 5:1) / Lipoid S75 4,8% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
Disp20/Myv9 [D:M=1:1]	Dynasan 112 10,0% / Myvacet [®] 9-08 10,0% / Lipoid S75 4,8% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.

Bezeichnung	Zusammensetzung [% (m m⁻¹)]
Disp20/Myv9 [D:M=3:1]	Dynasan 112 15,0% / Myvacet [®] 9-08 5,0% / Lipoid S75 4,8% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
Disp20/Myv9 [D:M=5:1]	Dynasan 112 16,7% / Myvacet [®] 9-08 3,4% / Lipoid S75 4,8% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 5 Z.
Disp20-Myv9	Myvacet [®] 9-08 20% / Lipoid S75 4,8% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); Abbr. bei VH
Filmtabletten Dynfilm 20 (Charge 0478 / 2003)	Placebo-Kerne (Charge V3F057) befilmt mit der Rezeptur MF-GA800-1-3 (Massenzuwachs durch Befilmung 20 %)
Filmtabletten Dynfilm 25 (Charge 0479 / 2003)	Placebo-Kerne (Charge V3F057) befilmt mit der Rezeptur MF-GA800-4-6 (Massenzuwachs durch Befilmung 25 %)
Filmtabletten Sepifilm [®] (Charge 0480 / 2003)	Placebo-Kerne (Charge V3F057) befilmt mit 10 %iger Sepifilm LP010 - Suspension (Massenzuwachs durch Befilmung 20 %)
M3 zu Disp20 mit 10% Mowiol	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 10% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
M3 zu Disp20 mit 3% Mowiol	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 3% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
M3 zu Disp20 mit 4% Mowiol	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 4% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
M3 zu Disp20 mit 5% Mowiol	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 5% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
M3 zu Disp20 mit 6% Mowiol	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 6% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
M3 zu Disp20 mit 7% Mowiol	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 7% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
M3 zu Disp20 mit 8% Mowiol	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 8% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
M3 zu Disp20 mit 9% Mowiol	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 9% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)

Bezeichnung	Zusammensetzung [% (m m ⁻¹)]
M3 zu Disp20 mit 2% Mowiol	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 2% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
M3 zu Disp20 mit 1% Mowiol	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 1% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
M3-83 zu Disp20 (D10/P1/konstant)	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 1% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*)
M3-83 zu Disp20 (D10/P10/konstant)	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 10% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*)
M3-83 zu Disp20 (D10/P2/konstant)	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 2% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*)
M3-83 zu Disp20 (D10/P3/konstant)	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 3% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*)
M3-83 zu Disp20 (D10/P7/konstant)	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 7% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*)
M3-83 zu Disp20 (D10/P8/konstant)	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 8% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*)
M3-83 zu Disp20 (D10/P9/konstant)	Dynasan 112 10% / Mowiol 3-83 9% / Lipoid S75 2,4% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*)
M3-83 zu Disp20 (D18/P2/variabel)	Dynasan 112 18% / Mowiol 3-83 2% / Lipoid S75 4,3% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*)
M3-83 zu Disp20 (D19/P1/variabel)	Dynasan 112 19% / Mowiol 3-83 1% / Lipoid S75 4,6% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*)
MF-GA800-10	Dynasan 112 20 % / Mowiol 3-83 10 % / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*) 2 Z. bei 3*10 ⁷ Pa, diskontinuierlich
MF-GA800-1-3	Dynasan 112 20 % / Mowiol 3-83 10 % / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Ansätze a 800 g (MF-GA800-1 , MF-GA800-2 , MF-GA800-3) 1. Z. bei 3*10 ⁷ Pa, Mischung zusammen 2. Z. bei 3*10 ⁷ Pa, diskontinuierlich

Bezeichnung	Zusammensetzung [% (m m ⁻¹)]
MF-GA800-4-6	Dynasan 112 20 % / Mowiol 3-83 10 % / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Ansätze a 800 g (MF-GA800-4 , MF-GA800-5 , MF-GA800-6) 1. Z. bei 3*10 ⁷ Pa, Mischung zusammen 2. Z. bei 3*10 ⁷ Pa, diskontinuierlich
MF-GA800-7-9	Dynasan 112 20 % / Mowiol 3-83 10 % / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*); 3 Ansätze a 800 g (MF-GA800-7 , MF-GA800-8 , MF-GA800-9) 1. Z. bei 3*10 ⁷ Pa, Mischung zusammen 2. Z. bei 3*10 ⁷ Pa, diskontinuierlich
Placebo-Kerne mit Dynasan-Film (Charge 0476 / 2003)	Placebo-Kerne (Charge 0314 / 2003; Firma Glatt GmbH, D-Binzen) befilmt mit der Rezeptur MF-GA800-10 (Massenzuwachs durch Befilmung 14 %) - Vorversuch
Placebo-Kerne mit Dynasan-Film (Charge 0477 / 2003)	Placebo-Kerne (Charge 0314 / 2003; Firma Glatt GmbH, D-Binzen) befilmt mit der Rezeptur MF-GA800- 1-3 (Massenzuwachs durch Befilmung 15 %) - Vorversuch
Placebo-Kerne zur Befilmung mit VV02	64,8 % Tablettose 80 / 32,4 % Maisstärke / 1,7 % Magnesiumstearat MF-2V / 1,1 % Pharsil N 20
Sepifilm [®] 10%	Sepifilm LP010 10% / ger. Wasser 90%
Sepifilm [®] 15%	Sepifilm LP010 15% / ger. Wasser 85%
Trilaurin-Dispersion 20%ig (MF)	Dynasan 112 20% / Lipoid S75 4,8% / ger. Wasser (mit Glycerol 2,25% / 0,2% Parabene*); 4 Z. diskontinuierlich
VV01	Dynasan 112 10,0 % / Lipoid S100 2,4 % / NaGCh 0,6 % / ger.Wasser (mit Glycerol 2,25 % / 0,2 % Parabene*); 5 Z.
VV02 (MF)	Dynasan 112 10,0 % / Lipoid S100 2,4 % / NaGCh 0,6 % / ger.Wasser (mit Glycerol 2,25 % / 0,2 % Parabene*); 5 Z. diskontinuierlich
VV02+10%PVA22	Dynasan 112 7,0% / PVA 22000 0,71% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
VV02+10%PVA49	Dynasan 112 7,1% / PVA 49000 0,71% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
VV02+15%PVA22	Dynasan 112 7,0% / PVA 22000 1,05% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)

Bezeichnung	Zusammensetzung [% (m m ⁻¹)]
VV02+15%PVA49	Dynasan 112 7,0% / PVA 49000 1,05% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
VV02+2%PVA22	Dynasan 112 7,1% / PVA 22000 0,14% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
VV02+2%PVA49	Dynasan 112 7,1% / PVA 49000 0,15% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
VV02+5%PVA22	Dynasan 112 7,1% / PVA 22000 0,36% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)
VV02+5%PVA49	Dynasan 112 7,1% / PVA 49000 0,35% / ger. Wasser (mit 0,2% Parabene*)

* entspricht einer Mischung aus 1 Teil Propyl-4-hydroxybenzoat und 3 Teilen Methyl-4-hydroxybenzoat,

Wenn nichts anderes angegeben wird, wurde bei einer notwendigen Hochdruck-homogenisation mit einem Druck von 80 MPa gearbeitet.

A.4 Sprüheinrichtung und Sprühbedingungen

A.4.1 Geräte

A.3.1.1 Sprühdüse

- Modell: 970, Form 5
(Düsen-Schlick GmbH, D-Untersiemau)
- Bohrung: 0,5 mm (Kegelstrahl)
- Kappenstellung: 4 ½
- Düsennadel: 3 Teilstriche

A.3.1.2 Schlauchpumpe

- Modell : Miniplus 3, M312
(Gilson International France S.A.S., F-Villers le Bel)
- Schlauch: Masterflex, Innendurchmesser 3 mm
(Masterflex AG, D-Gelsenkirchen)
- Förderraten: für Wasser:

Geschwindigkeit (U min^{-1})	2,0	2,5	3,0	10,0
Förderrate (g min^{-1})	2,69	3,37	4,04	13,54

A.3.1.3 Trommel

- Kupfer-Drägerkessel, Innenseite leicht angeraut
(Heinrich Brucks GmbH, D-Alsfeld)
- Für die Herstellung freier Filme wurde Aluminiumfolie in den hinteren, abgeflachten Bereich der Trommel geklebt.

A.3.1.4 Trocknung

- Heißluftfön 'control 200 high-line' (Braun GmbH, D-Kronberg)

A.4.2 Sprühbedingungen

A.3.1.1 Herstellung freier Filme

Versuch 1

- Sprühabstand Düse - Alufolie: 0,2 m
- Sprühdruck: um 50 kPa
- Förderraten: zwischen 2,69 und 4,04 g min⁻¹
- Temperatur der Zuluft: 40 bis 45 °C
- Abstand des Heißluftföns zur Folie: 0,3 m

Versuch 2

- Sprühabstand Düse - Alufolie: 0,2 m
- Sprühdruck: um 50 kPa
- Förderrate: 2,69 g min⁻¹
- Temperatur der Zuluft: 40 bis 45 °C; Trockenluft über Alufolie 38 °C
- Abstand des Heißluftföns zur Folie: 0,3 m (während der Befilmung auf 0,6 m vergrößert - dadurch Trockenluft über Alufolie 30 °C)
- Rezeptur vorgewärmt (80 °C) - Temperatur hinter der Düse 18 °C
- diskontinuierlich gesprüht - dazwischen Trocknungsphasen

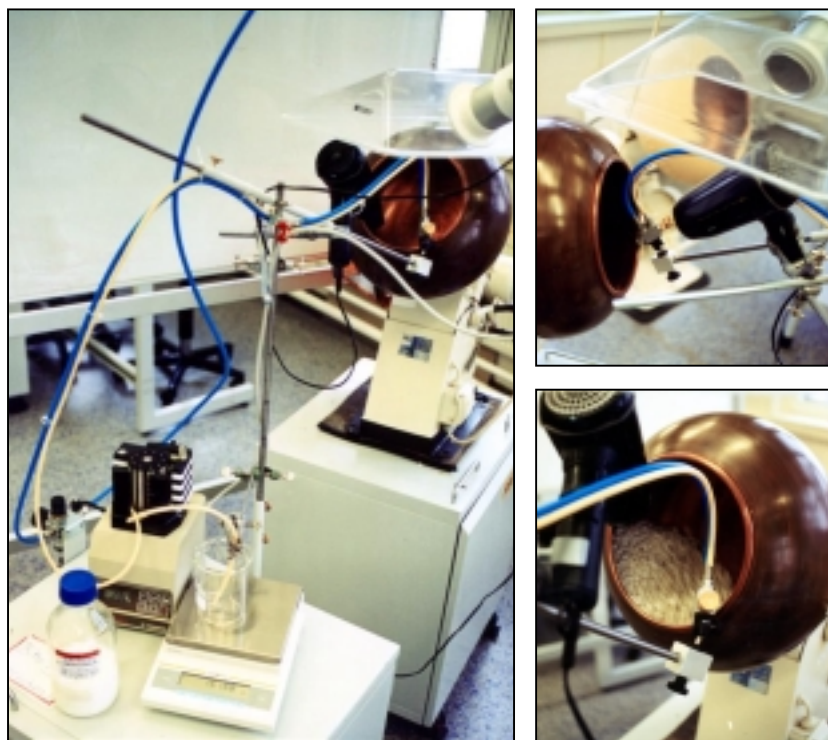


Abb. A1: Befilmungsanlage: Herstellung freier Filme sowie Befilmungsversuche von Placebokernen.

A.3.1.2 Befilmung von Placebokernen

- Placebokerne: Durchmesser 10,6 mm / Wölbungsradius 7,5 mm
- Sprühabstand: 0,2 m
- Sprühdruk: um 50 kPa
- Förderrate: $2,69 \text{ g min}^{-1}$
- Temperatur der Zuluft: 40 bis 45 °C
- Abstand des Heißluftföns zum Trommelboden: 0,55 m

nach Unterbrechung der Befilmung (Einbau von Schikanen):

- Förderrate: auf $3,37 \text{ g min}^{-1}$ erhöht
- Temperatur über dem Gutbett 40 °C
- Sprühdruk: variabel zwischen 100 und 200 kPa

A.3.1.3 Tröpfchengrößen in Abhängigkeit vom Zerstäubungsdruck

Zur Abschätzung der Tröpfchengröße beim Zerstäuben der eingesetzten Rezeptur VV02, wurde eine Untersuchung des Applikationslabors der Firma Düsen-Schlick herangezogen. Die Firma verwendete die Zweistoffdüse Modell 970 S4, welche eine baugleiche Ausführung zum Modell 970 S5 darstellt. Der Durchsatz von Wasser lag mit $1,0 \text{ l h}^{-1}$ nur wenig höher als der Rezepturdurchsatz bei den Scherversuchen mit ca. $0,8 \text{ l h}^{-1}$.

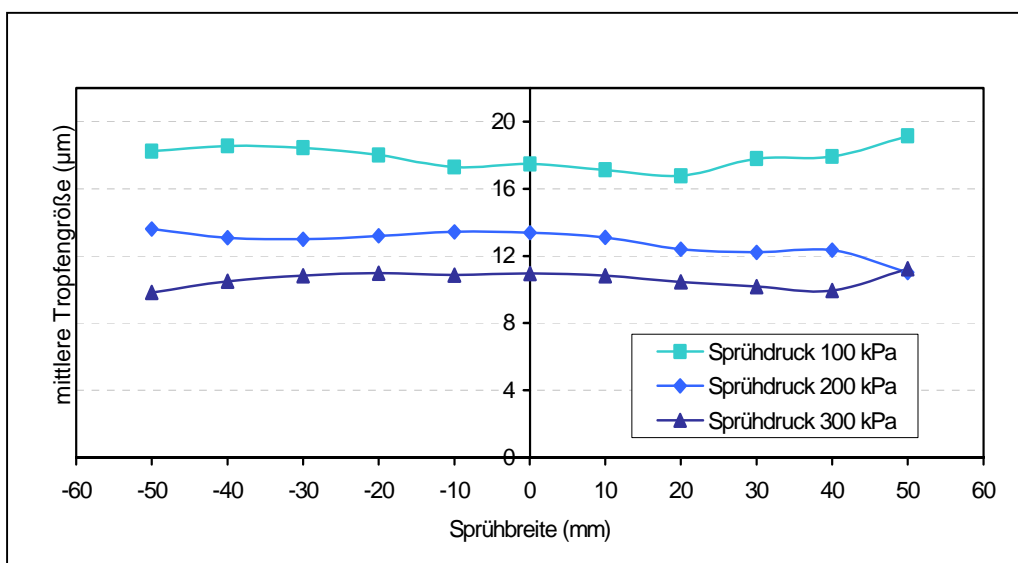


Abb. A2: Düsen-Modell 970 S4: Volumetrisch mittlere Tropfengröße (Wasserdurchsatz $1,0 \text{ l h}^{-1}$; Zerstäubungsluftdruck 100-300 kPa; Messabstand 200 mm). [modifiziert nach Herstellerinformationen, Düsen-Schlick GmbH, D-Untersiemau]

A.4 Prozessprotokolle zur Befilmung von Placebo-Kernen

A.4.1 Befilmung mit Dynasan 112-Dispersion (Ch.-Nr. 0478/2003)

Vertraulich - Confidential

22.07.03 GS

Einweisung
Aufrechterhaltung

1500g Kerne
MF-G 1800-1-3 (Sollverbrauch 1050g)

Toppspray / Wurster 6"

(20% Nassverbrauch)

GLATT GmbH

Technologiezentrum / Technologie Center

Früher: (Guss) Lanthan-20g / Aushalt 20g / 10g

Chargen-Nr. / Batch No.: 0438 / 2003

GLATT

Zugart Zugart	Zugart Zugart	Zugart Zugart	Temperatur / Temperature				Temperatur / Temperature				Temperatur / Temperature				Temperatur / Temperature				Zugart Zugart	Zugart Zugart
			100 100	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100			
0	auswachen	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
1	Speichen	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
5	"	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
10	"	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
20	"	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
25	"	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
40	"	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
45	"	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
60	"	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
80	"	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
100	"	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
120	"	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
138	schleifung	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
140	Reinschleifung	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40

weitere Bemerkungen / Further remarks:

Ausgabe: 1801, 9g (10g klassisch: 483,8g)

Sollverbrauch: 1050g / 1050g

Restmenge / residue moisture

Temp: 204

Einbau: 3000 - Kerne und
Synchron-Steuer

09/2003

Tel. 637 (in Garage)

A.4.2 Befilmung mit Dynasan 112-Dispersion (Ch.-Nr. 0479/2003)

22.07.03 GS

GLATT GmbH
Technologiezentrum / Technology Center

Einlage 1500,0 g Netze 8 5 mm
34.12. (Losever. 13125 g)
(Nicht verwendbar)

GPCC 1

Top Spray / Wurster 6 "

(25% Massenzusatz)

Chargen-Nr. / Batch No.: 0479 / 2003

IGLATT

Wurstermaschine geschaltet

Umrühr- Zone	Zeit min	Vorlage Prozent 500	Temperatur / Temperature				Geschwindigkeit / Speed				Lebensdauer / Air flow				Daten		Befüllungs- grad	Bemerkungen
			20 min	30 min	40 min	50 min	20 min	30 min	40 min	50 min	20 min	30 min	40 min	50 min	20 min	30 min		
0	0	40	39	36	37	2	5,1	10	0	>10	1,9	1,6	60	4,9	10,0	1	Trichterlinie 40-45 cm	
2	2	40	39	38	38	2	4,9	10	39,8	>10	1,9	1,9	60	34,9	39,8	1	Spindeln auf -10 cm	
10	10	40	39	39	38	2	7,8	10	76,4	>10	1,9	2,0	60	64,9	61,7	1	Spindeln auf 19 cm	
15	15	40	39	39	38	2	8,7	10	107,2	>10	1,9	2,05	60	92,9	100,8	1	Spindeln auf 20 cm	
20	20	40	39	39	38	2	8,6	10	160,2	>10	1,85	2,15	60	113,0	153,6	1	Füllhöhe ca. 45 cm neu Stand	
25	25	40	39	39	38	2	8,1	10	202,9	>10	1,85	2,2	60	114,9	21 min Spindeln auf 18 cm	Stand 2003		
30	30	40	39	39	38	2	7,9	10	325,3	>10	1,85	2,35	60	114,9	325,3	1	Spindeln auf 20 cm	
45	45	40	39	39	38	2	8,6	10	459,2	>10	1,85	2,45	60	359,8	458,3	1	(15) / (45) / (45) / (45) / (45) / (45)	
60	60	40	39	39	38	2	8,5	10	582,8	>10	1,85	2,6	60	574,9	582,8	1		
75	75	40	39	39	38	2	8,5	10	754,5	>10	1,8	2,8	60	746,0	754,5	1		
95	95	40	39	39	38	2	8,5	10	924,0	>10	1,8	2,85	60	917,5	924,0	1		
115	115	40	39	39	38	2	8,7	10	1071,4	>10	1,8	3,1	60	1068,3	1071,4	1		
135	135	40	39	39	38	2	8,7	10	1268,5	>10	1,8	3,25	60	1257,8	1268,5	1		
155	155	40	39	39	38	2	8,7	10	1468,5	>10	1,8	3,3	60	1457,8	1468,5	1		
160	160	40	39	39	38	2	8,7	10	1668,5	>10	1,8	3,3	60	1657,8	1668,5	1		
162	162	40	39	39	38	2	8,7	10	1868,5	>10	1,8	3,3	60	1857,8	1868,5	1		

Ausschuss: 1881,0 g (50 355 g) (Tare 463,8 g)
 Verlust: 1312,5 g / 1312,5 g
 6 Std. am Substrat
 6 Std. am Substrat

Schichtdicke / Film thickness: _____

Reinert, Ausbeute / Yield: _____

Struktur / Structure: _____

Reinert, Ausbeute / Yield: _____

Struktur / Structure: _____

Reinert, Ausbeute / Yield: _____

Lebenslauf

ANGABEN ZUR PERSON

Name	SCHAAL, GERNOT
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsdatum	21.04.1969
Geburtsort	Meißen

ARBEITSERFAHRUNG

02/1998 - 08/2003	WISSENSCHAFTLICHER MITARBEITER Friedrich-Schiller-Universität Jena
06/1990 - 09/1991	APOTHEKENFACHARBEITER Sertürner Apotheke, später Rinck'sche Apotheke, Meißen; Pharmazeutisches Zentrum Meißen
09/1987 - 02/1988	APOTHEKENHILFE Pharmazeutisches Zentrum Meißen

SCHUL- UND BERUFSBILDUNG

12/1997	ABSCHLUSS EINES DIPLOMVERFAHRENS Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
12/1997	DRITTER ABSCHNITT DER PHARMAZEUTISCHEN PRÜFUNG
05/1997 - 10/1997	ZWEITE HÄLFTE DES PHARMAZEUTISCHEN PRAKTISCHEN JAHRES Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Dresden
11/1996 - 04/1997	ERSTE HÄLFTE DES PHARMAZEUTISCHEN PRAKTISCHEN JAHRES Storchen-Apotheke, Würzburg
09/1995 - 12/1995	STUDIENAUFENTHALT - University of Wales, Swansea
10/1996	ZWEITER ABSCHNITT der Pharmazeutischen Prüfung
11/1991 - 10/1996	STUDIUM DER PHARMAZIE Bayerische Julius-Maximilian-Universität, Würzburg
09/1987 - 06/1990	ERWACHSENENQUALIFIZIERUNG Pharmazeutisches Zentrum Meißen
09/1985 - 07/1987	ERWEITERTE POLYTECHNISCHE OBERSCHULE Ernst-Schneller-Schule, Meißen
09/1975 - 07/1985	POLYTECHNISCHE OBERSCHULE Albert-Mücke-Oberschule, Meißen

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe.

Gernot Schaal

Jena, den 30. Oktober 2003